Sorin E. Leucuța

Radu D. Pop

Farmacocinetica

Dacia

ÎN SERIA „BIBLIOTECA FARMACISTULUI" AU APĂRUT:

Structură chimică — Activitate biologică, de I. Simiti, I. Schwartz
Introducere în biofarmacie de S. E. Leucuța
Metabolismul medicamentelor de Dan D. Bedeleanu, Mihai Kory
Receptorii farmacologici de S. Pop, B. Cuparencu, Tereza Bârzu, M. Kory, L. Safta
Implicații biomedicale ale combinațiilor complexe de Liviu Roman, Octavian Bârzu

VOR MAI APĂREA:

Structură chimică — Biodisponibilitate

Scanned with OKEN Scanner

Sorin E. Leucuța • Radu D. Pop

FARMACOCINETICA

EDITURA DACIA
CLUJ-NAPOCA, 1981

Scanned with OKEN Scanner

CUPRINS

1. **Introducere** 7
Bibliografie 11
2. **Farmacocinetica dozei unice** 12
2.1. *Noțiuni de cinetică* 12
2.2. *Modelul farmacocinetic monocompartimentat* 16
2.2.1. Administrare intravenoasă rapidă 17
2.2.2. Perfuzarea intravenoasă 39
2.2.3. Administrare extravasculară 42
2.3. *Modelul farmacocinetic bicompartimentat* 56
2.3.1. Administrare intravenoasă rapidă 57
2.3.2. Perfuzarea intravenoasă 72
2.3.3. Administrare extravasculară 75
2.3.4. Alt model farmacocinetic bicompartimentat 80
2.4. *Modelul farmacocinetic tricompartimentat* 82
3. **Farmacocinetica dozelor repetate** 86
3.1. *Modelul monocompartimentat* 89
3.1.1. Administrare intravenoasă rapidă 89
3.1.2. Administrare extravasculară 96
3.2. *Modelul bicompartimentat* 101
3.2.1. Administrare intravenoasă rapidă 101
3.2.2. Administrare extravasculară 104
Bibliografie 108
4. **Farmacocinetica neliniară** 110
Bibliografie 117
5. **Biodisponibilitatea** 118
5.1. *Evaluarea și semnificația clinică a biodisponibilității* 118
5.2. *Viteza de absorbție a substanțelor medicamentoase din formele farmaceutice* 129
5.3. *Mărimea absorbției* 129
5.4. *Efectul primului pasaj* 136
5.5. *Medicația cu forme farmaceutice cu cedare susținută* 143
Bibliografie 151
6. **Farmacocinetica efectului farmacologic** 155
6.1. *Farmacocinetica dozei unice* 161

Scanned with OKEN Scanner

6.2. *Farmacocinetica dozelor repetate* 167
6.3. *Farmacocinetica efectelor indirecte* 170
6.4. *Influența biodisponibilității asupra răspunsului farmacologic* . . . 172
6.5. *Răspunsul farmacologic ca parametru farmacocinetic* 175
Bibliografie 180
7. **Stabilirea schemelor de administrare a medicamentelor** 182
7.1. *Farmacocinetica în practica clinică* 182
7.2. *Perfuzarea intravenoasă* 186
7.3. *Administrarea repetată* 189
7.3.1. Administrarea parenterală 191
7.3.2. Administrarea peroralã 196
7.3.3. Acumularea substanțelor medicamentoase 199
7.4. *Procedee simplificate de calcul a schemelor de administrare* 202
7.5. *Ajustarea schemelor de administrare în insuficiența renală* 217
7.5.1. Procedee simplificate de calcul a schemelor de administrare în insuficiența renală 224
7.6. *Stabilirea schemelor de administrare la vîrstnici și copii* 231
Bibliografie 341
8. **Unele probleme ale cercetării în farmacocinetică** 244
8.1. *Farmacocinetica fiziologică* 244
8.2. *Efectul modificării unor stări fiziologice asupra parametrilor farmacocinetici* 245
8.3. *Relația structură chimică — parametri farmacocinetici* 245
8.4. *Modificarea parametrilor farmacocinetici prin interacțiuni medicamentoase* 246
8.5. *Farmacogenetica* 247
Bibliografie 249
Apendix 1 252
Apendix 2 255
Apendix 3 258
Bibliografie 262

Scanned with OKEN Scanner

1. INTRODUCERE

Farmacocinetica este studiul cineticii absorbției, distribuției, metabolizării și excreției substanțelor medicamentoase și al cineticii răspunsului farmacologic, terapeutic sau toxic, în animale și om.

Obiectul de studiu al cineticii este viteza ; în cazul farmacocineticii această viteză este exprimată prin variația, în funcție de timp, a concentrației substanței medicamentoase și a metaboliților săi, în lichidele și secrețiile organismului. Scopul farmacocineticii este stabilirea unor relații matematice și a unor parametri specifici, care să permită descrierea evoluției substanței medicamentoase în organism. Pentru aceasta este necesară elaborarea unor modele cinetice convenabile de interpretare a datelor experimentale.

Eficiența unei substanțe medicamentoase introduse în organismul animal sau uman depinde de *cantitatea în care ajunge la locul acțiunii sale farmacologice, în imediata vecinătate a receptorilor biologici și de durata menținerii unei concentrații corespunzătoare la acest nivel*, astfel încît pe baza afinității și reactivității sale față de receptori să determine acțiunea biologică dorită.

Evaluarea pe această bază a răspunsului biologic sau a efectului terapeutic este greu accesibilă astăzi, datorită dificultății sau imposibilității măsurării concentrației substanței medicamentoase la locul acțiunii, în biofază. Soluționarea acestei probleme se bazează pe observația experimentală că, în majoritatea cazurilor, intensitatea răspunsului biologic este direct proporțională cu concentrația substanței medicamentoase în plasmă. Deci o evaluare a răspunsului biologic este posibilă prin cunoașterea concentrațiilor substanței medicamentoase în plasmă sau alte lichide ale organismului, în locul concentrațiilor substanței medicamentoase în biofază.

O primă modelare a analizei compartimentale a fost elaborată de T. Teorell (1) în 1937, dar complexitatea ecuațiilor cinetice deduse a împiedicat aplicarea ei. În 1935 F.H. Dost (2)

Scanned with OKEN Scanner

publică prima carte de farmacocinetică, el fiind primul care introduce acest termen. Perfecționarea tehnicilor de analiză pentru dozarea substanțelor medicamentoase în lichidele biologice, extinderea utilizării calculatoarelor și creșterea interesului pentru înțelegerea acțiunii substanțelor medicamentoase, au dus la o dezvoltare rapidă a farmacocineticii, mai ales în ultimii 15—20 ani, atît în privința conceptelor și metodelor, cît și a aplicațiilor (3—8).

Distribuirea și eliminarea unei substanțe medicamentoase din organism este un proces foarte complex. O schemă simplificată este redată în fig. 1.1.

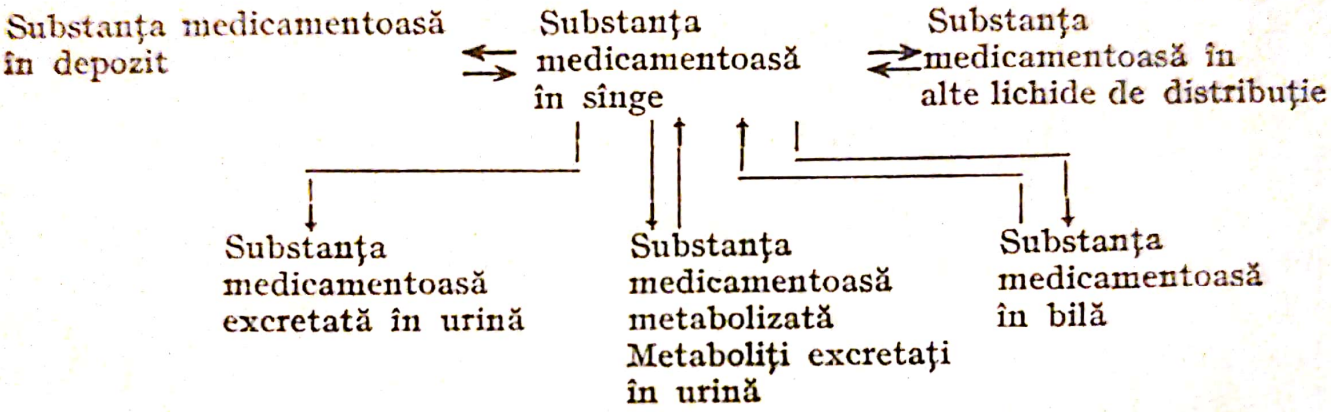


Fig. 1.1. O schemă generală de analiză compartimentală

Analiza compartimentală descrie evoluția unei substanțe medicamentoase în organism, folosind ideea de compartimentare a acestuia. *Prin compartiment se înțelege un volum virtual al organismului în care substanța medicamentoasă se distribuie instantaneu și omogen.* Organismul poate fi privit ca un sistem multicompartimentat. Împărțirea organismului în compartimente nu trebuie înțeleasă în sens fizic, *acestea fiind grupuri de țesuturi sau lichide biologice față de care substanța medicamentoasă se comportă identic din punct de vedere cinetic. Postulatul de bază al farmacocineticii se referă la distribuirea substanței medicamentoase între compartimente conform unei cinetici de ordinul întîi.* Sîngele și urina sînt considerate întotdeauna compartimente. Uneori un compartiment poate fi și o entitate anatomică, dar acesta nu este un caz general.

Din considerente practice construirea unor scheme ale evoluției substanței medicamentoase sau a metaboliților săi în organism se face utilizînd cel mai mic număr posibil de compartimente, care să asigure concordața cu rezultatele experimentale. În acest fel se ajunge la construirea unor modele farmacocine-

Scanned with OKEN Scanner

tice. Modelele farmacocinetice ajută la evaluarea cantitativă și la prevederea proceselor dinamice pe care le suferă substanța medicamentoasă în organism. În acest scop se efectuează determinări experimentale în funcție de timp, doză și calea de administrare, asupra cantităților de substanță medicamentoasă și/sau metaboliți, în unele compartimente ușor accesibile ale organismului, cum sînt sîngele sau urina, pe baza lor estimîndu-se cantitatea de substanță medicamentoasă din regiuni inaccesibile, cum este de multe ori și locul acțiunii biologice.

Pe lîngă procesele de distribuție, alte procese cinetice importante pentru organism sînt absorbția și eliminarea substanței medicamentoase. Eliminarea se realizează în general prin excreție și/sau metabolizare. Toate aceste procese sînt caracterizate prin constante de viteză proprii, și evoluția lor în timp poate fi descrisă de ecuații matematice. Pe baza acestor ecuații, folosind datele experimentale amintite, se vor obține parametrii farmacocinetici caracteristici: constantele de viteză, volumul de distribuție, timpul de înjumătățire biologică. Acești parametri odată cunoscuți, se va putea calcula concentrația (respectiv cantitatea) de substanță medicamentoasă în orice compartiment al organismului, în funcție de timp. Cunoașterea acestor parametri farmacocinetici este de o importanță deosebită atît în vederea asigurării unei medicații eficiente, cît și în vederea optimizării formulării medicamentelor.

Informațiile referitoare la farmacocinetica substanțelor medicamentoase constituie baza rațională pentru instituirea unor scheme corecte de administrare a medicamentelor. Stabilirea parametrilor farmacocinetici ai substanței medicamentoase în cazul particular al unui pacient, asigură individualizarea terapiei, evitarea unor accidente toxice prin supradozaj, sau ineficiența terapeutică prin subdozaj, diminuă incidența și intensitatea efectelor adverse medicamentoase, ducînd astfel la optimizarea farmacoterapiei. Un fapt impus de aceste necesități ale practicii terapeutice îl constituie înființarea laboratoarelor de farmacocinetică clinică. Acestea sînt conduse de farmacologi clinicieni sau farmaciști clinicieni avînd experiență în analiza substanțelor medicamentoase și în farmacocinetică și terapie clinică.

În astfel de laboratoare, stabilirea unor regimuri de administrare a medicamentelor în funcție de caracteristicile individuale ale pacienților se poate realiza prin: 1) stabilirea unei scheme inițiale de administrare (doză, interval de administrare, cale de administrare, forma farmaceutică) pe baza cunoașterii stării clinice a pacientului, a cunoștințelor generale despre farmacocinetica substanței medicamentoase, scopul medicației instaurate, boala

Scanned with OKEN Scanner

sau diagnosticul presupus, cît și în funcție de unele variabile, ca sex, greutate sau suprafață corporală, unii indicatori ai unor influențe farmacogenetice posibile, funcția renală etc.; 2) o reajustare a regimului de administrare a medicamentului în unele cazuri, pe baza cunoașterii concentrațiilor medicamentoase din sînge sau alte lichide biologice, sau a răspunsului clinic; 3) diagnostic farmacocinetic referitor la răspunsuri neobișnuite la medicament (lipsa răspunsului sau manifestarea unor pronunțate efecte adverse) prin verificarea respectării sau nu de către pacient a schemei recomandate de administrare a medicamentului, probleme de biodisponibilitate, erori de medicație, interacțiuni medicamentoase, efecte farmacogenetice etc; 4) reajustarea intermitentă a regimului de administrare a medicamentului la pacienții sub hemodializă sau dializă peritoneală și în cazuri de intoxicații medicamentoase acute (9).

Într-un sens mai larg farmacocinetica clinică este un instrument de lucru pe care fiecare medic și farmacist clinician trebuie să-l cunoască pentru a putea asigura o utilizare eficientă a medicamentelor și în condiții de siguranță. Această îndatorire decurge din însăși conceptul de farmacie clinică, de practicare a profesiei farmaceutice într-un mod care necesită implicarea directă a farmacistului în supravegherea pacientului și în terapia medicamentoasă, alături de medic. Pe lîngă această atribuție de bază, farmacistul clinician stabilește antecedentele medicației bolnavului este consultant al medicului în stabilirea terapiei medicamentoase și sfătuitor al bolnavului cu privire la administrarea corectă a medicamentelor. În toate aceste situații cunoașterea substanței medicamentoase și a proprietăților biofarmaceutice ale formelor farmaceutice de administrare constituie importante puncte de sprijin în activitatea farmacistului clinician. (10).

Farmacocinetica reprezintă astfel un element comun în integrarea interprofesională medic-farmacist, în interesul sănătății omului.

Cartea de față prezintă conceptele de bază și metodele de studiu farmacocinetic, precum și domeniile mai importante de aplicare a lor în practică.

Pe lîngă tratarea matematică necesară studiului farmacocinetic, se dau și exemple concrete, utile în rezolvarea problemelor de farmacocinetică aplicată. În acest fel, lucrarea prezintă interes pentru medici, farmaciști, chimiști care sintetizează noi compuși bioactivi sau cu proprietăți farmacocinetice convenabile, biologi, studenți în medicină și farmacie, cît și pentru cei care doresc să se informeze de preocupările farmacocineticii și de posibilitățile pe care le oferă în științele medicale și farmaceutice.

Scanned with OKEN Scanner

BIBLIOGRAFIE

1. Teorell, T., Arch. Int Pharmacodyn., *57*, 205, 1937; *57*, 226, 1937.
2. Dost, F. H., *Der Blutspiegel*, Leipzig, Thieme, 1953.
3. Wagner, J. G., *Biopharmaceutics and Relevant Pharmacokinetics*, Drug Intelligence Publ., Hamilton, Illinois, 1971.
4. Wagner, J. G., *Fundamentals of Clinical Pharmacokinetics*, Drug Intell. Publ., Hamilton, Illinois, 1975.
5. Gibaldi, M., Perrier, D., *Pharmacokinetics*, Marcel Dekker, Inc., New York, 1975.
6. Notari, R. E., *Biopharmaceutics and Pharmacokinetics*, 2-nd ed., Marcel Dekker, Inc., New York, 1975.
7. Ritschel, W. A., *Handbook of Basic Pharmacokinetics*, Drug Intell. Publ. Hamilton Press, Inc., Illinois, 1975.
8. Pla Delfina, J. M., A del Pozo Ojeda, *Manual de iniciación a la biofarmacia (Farmacocinetica Aplicada)*, Ed. Romargraf, Barcelona, 1974.
9. Gibaldi, M., Levy, G., J. Amer. Med. Assoc., *235*, 1864, 1976; *235*, 1987, 1976.
10. Franke, D. E., Whitney, H. A. K. Jr., *Perspectives in Clinical Pharmacy*, Drug Intell. Publ., Hamilton, Illinois, 1972.

Scanned with OKEN Scanner

2.1. NOȚIUNI DE CINETICĂ

Farmacocinetica, studiind evoluția substanței medicamentoase în organism, se folosește de noțiunile și metodologia cineticii chimice.

Înainte de a începe tratarea propriu-zisă a farmacocineticii, considerăm necesar definirea cîtorva elemente de cinetică.

Viteza (v) cu care o substanță medicamentoasă părăsește un compartiment oarecare (stomac, forma farmaceutică, sînge etc.) se definește ca variația concentrației ei (C) (sau a cantității, Q), în timp și anume scăderea concentrației sau a cantității de substanță raportată la intervalul de timp considerat :

$$v = \frac{C_{t'} - C_t}{t' - t} \quad \text{respectiv} \quad v = \frac{Q_{t'} - Q_t}{t' - t} \tag{1}$$

Atunci cînd intervalul de timp tinde la zero ($t' \rightarrow t$), raportul dintre variația concentrației (respectiv variația cantității) și lungimea intervalului tinde la derivata concentrației (cantității) funcție de timp la momentul t :

$$v = \frac{-dC}{dt} \quad \text{respectiv} \quad v = \frac{-dQ}{dt} \tag{2}$$

Semnul minus indică *scăderea* de concentrație (cantitate). În urma studierii diferitelor reacții chimice, s-a stabilit că viteza acestor reacții este proporțională cu concentrația de substanță care se transformă ridicată la o anumită putere :

$$v = k \cdot C^n \tag{3}$$

unde

k = constanta de proporționalitate
C = concentrația substanței
n = ordinul reacției

Scanned with OKEN Scanner

Din relaţia (3) se vede că viteza de reacţie depinde de concentraţia substanţei : cu cît concentraţia este mai mică cu atît şi viteza este mai mică. Exemplificînd cazul eliminării unei substanţe medicamentoase din sînge, la început (imediat după injectarea i.v.) concentraţia substanţei este mare şi viteza de eliminare va fi mare, dar pe măsură ce substanţa este eliminată, concentraţia ei scade şi va scădea deci şi viteza de eliminare. Viteza nu este constantă în cursul unui proces şi din această cauză, pentru caracterizarea cinetică a procesului nu se utilizează viteza (V) ci constanta de proporţionalitate, k, care poartă numele de *constantă de viteză*.

Puterea la care apare concentraţia în relaţia (3) este denumită *ordinul de reacţie* şi este de obicei un număr întreg şi pozitiv (0, 1, 2, . . .)

Dacă n este un număr fracţionar, aceasta este de cele mai multe ori o indicaţie pentru faptul că procesul respectiv nu este unitar ci în realitate este o sumă de procese diferite ca ordin.

În funcţie de valoare pe care o are n, deci de ordinul reacţiei, alta este cinetica reacţiei, deci şi relaţiile matematice care o definesc.

În continuare vom prezenta pe scurt cîteva tipuri de procese care pot fi întîlnite în farmacocinetică.

Procese de ordinul zero. Conform relaţiei generale (3) în care vom face pe $n = 0$, iar pe V îl înlocuim cu expresia lui din (2), obţinem relaţia :

$$-\frac{dc}{dt} = k \cdot C^{\circ}$$

adică

$$\frac{dC}{dt} = -k \qquad (4)$$

Din expresia (4) se poate deduce uşor că în unitatea de timp va dispare întotdeauna aceeaşi cantitate de substanţă : k. Cu alte cuvinte în cazul proceselor de ordinul zero, viteza nu depinde de concentraţia substanţei şi este constantă de-a lungul procesului.

Acest tip de procese este relativ des întîlnit în farmacocinetică şi anume în situaţiile în care intervin procese enzimatice (metabolizări, sau cazul unui transport activ).

Pentru o mai bună înţelegere să luăm un exemplu. Să considerăm o substanţă medicamentoasă care a fost injectată intravenos în cantitate de 20 cg. Totodată să presupunem că sub-

Scanned with OKEN Scanner

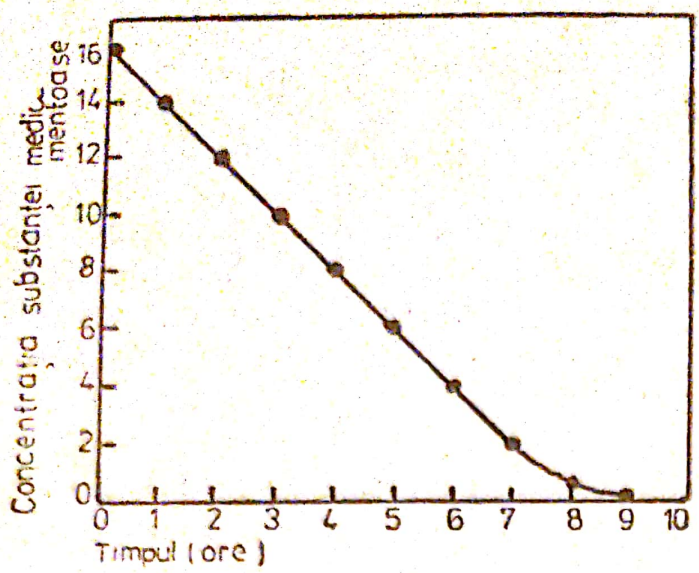


Fig. 2.1. Curba concentrație-timp în cazul cineticii de ordinul zero.

stanța noastră nu poate fi eliminată din organism pe căile obișnuite, ci ea dispare datorită metabolizării printr-un proces enzimatic. Dar sistemul enzimatic are o capacitate limitată de metabolizare, și anume doar 3 cg/oră.

După 6 ore, cînd cantitatea de medicament este sub limita de metabolizare a sistemului enzimatic, procesul își va pierde caracterul de *ordin zero* și va deveni un proces de *ordinul întîi*. În reprezentarea grafică, aspectul procesului este o linie dreaptă (fig. 2.1), iar constanta de viteză este de 3 cg/oră.

Procese de ordinul întîi. Conform relației generale (3), procesul de ordinul întîi va fi definit matematic de relația:

$$\frac{dC}{dt} = -k \cdot C \qquad (5)$$

În acest caz, viteza procesului este dependentă de concentrația substanței medicamentoase: în primele momente concentrația fiind mare, viteza procesului este de asemenea mare, pe măsură ce concentrația scade și viteza scade, tinzînd să devină zero. Ca exemplu s-ar putea lua cazul unei substanțe medicamentoase care, în urma administrării i.v., este eliminată din organism prin excreție renală. Repetînd dozările, vom obține valori care reprezentate grafic vor da o curbă, la început mai abruptă și apoi din ce în ce mai lină, tinzînd asimptotic către axa timpului (abscisa) (fig. 2.2).

Această curbă devine o dreaptă dacă pe ordonată vom reprezenta nu concentrația de substață medicamentoasă, ci logaritmul ei (fig. 2.3).

După cum vom vedea în continuare, tendința este de a ajunge la această dreaptă pentru ca din ecuația ei să determinăm constanta de viteză.

Procesele de ordinul întîi sînt cele mai frecvente în studiul farmacocinetic.

Scanned with OKEN Scanner

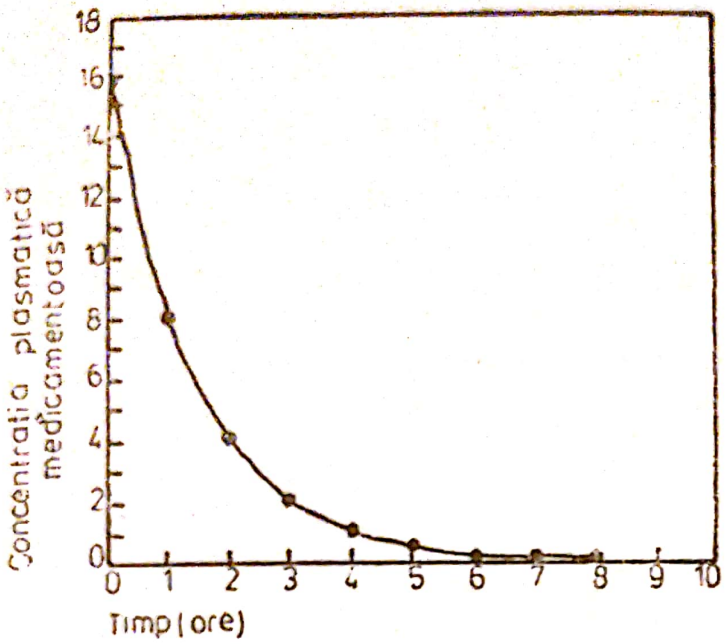


Fig. 2.2. Curba concentrație-timp în cazul cineticii de ordinul întîi.

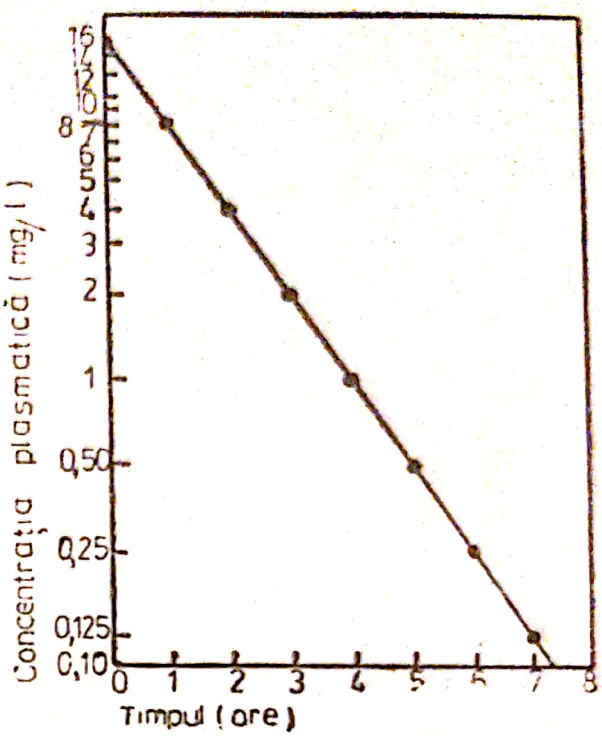


Fig. 2.3. Liniarizarea curbei concentrație-timp în cazul cineticii de ordinul întîi.

Procese de ordinul doi. Se caracterizează prin ecuația:

$$\frac{dC}{dt} = -k \cdot C^2 \qquad (6)$$

Viteza acestor procese este mult mai mare în primele momente (fiind proporțională cu pătratul concentrației), iar cînd concentrația va deveni subunitară, procesul va deveni brusc lent. Această comportare este foarte bine ilustrată de reprezentarea grafică Q în funcție de timp (fig. 2.4).

De data aceasta curba devine o dreaptă dacă vom reprezenta logaritmul cantității în funcție de logaritmul timpului (fig. 2.5).

Graficele corespund unui caz fictiv al eliberării unei substanțe medicamentoase dintr-o formă medicamentoasă cu cedare rapidă. Trebuie menționat că în cadrul farmacocineticii,

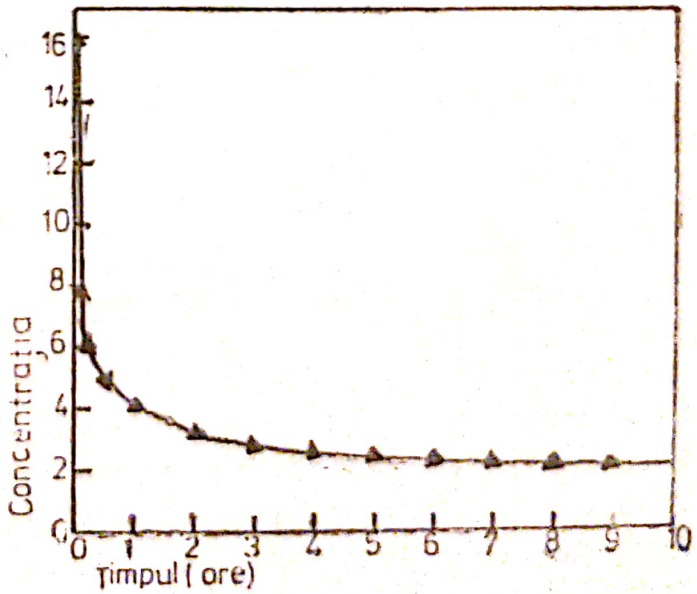


Fig. 2.4. Curba concentrație-timp în cazul cineticii de ordinul doi

Scanned with OKEN Scanner

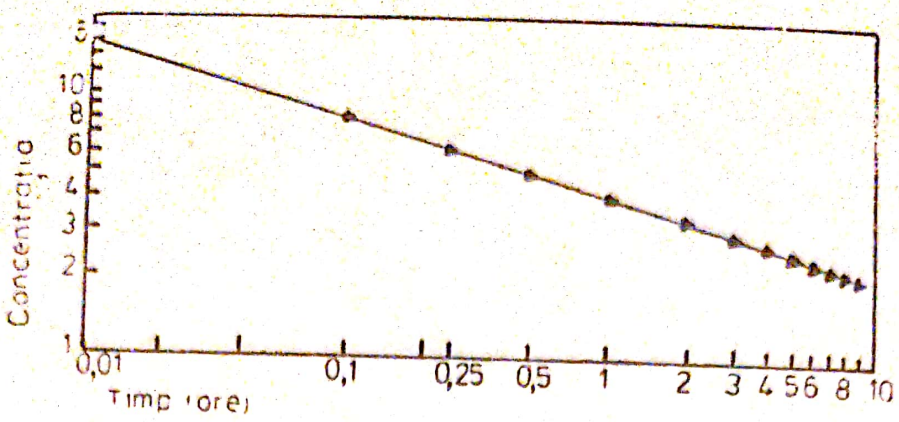


Fig. 2.5. Liniarizarea curbei concentrație-timp în cazul cineticii de ordinul doi

pentru a permite studiul absorbției și repartiției substanțelor medicamentoase în organism, procese foarte complexe, sîntem obligați să facem simplificări importante. Astfel, procesele considerate ca fiind de ordinul întîi, sînt de fapt o sumă de procese ele însele de ordinul întîi, dar tratate global. Absorbția unei substanțe medicamentoase administrată sub formă de comprimat este tratată printr-o singură constantă de viteză de ordinul întîi, deși ea este de fapt o sumă a constantelor de viteză a proceselor de dezagregare, dizolvare și difuzie pînă și prin membrana biologică :

$$k_a = k_{\text{dezagregare}} + k_{\text{dizolvare}} + k_{\text{difuzie}}$$

În același mod vom caracteriza eliminarea unei substanțe medicamentoase din organism prin constanta de eliminare (k_{el}), deși ea este suma constantelor de viteză a procesului de excreție urinară (k_u) (în principal) și de metabolizare (k_m) :

$$k_{el} = k_u + k_m$$

2.2. MODELUL FARMACOCINETIC MONOCOMPARTIMENTAT

Acest model reprezintă cea mai drastică simplificare în tratarea proceselor de eliminare din forma farmaceutică și de absorbție, distribuție, metabolizare și excreție a substanțelor medicamentoase în organism. În mod surprinzător însă, cu ajutorul acestui model s-a putut explica farmacocinetica unui număr relativ mare de substanțe medicamentoase. Astfel de substanțe sînt cele care, datorită proprietăților lor fizico-chimice, se caracteri-

Scanned with OKEN Scanner

zează printr-o foarte mare hidrofilie, datorită căreia nu pot traversa membranele lipidice, fiind astfel conținute mai ales în plasmă și lichidele extracelulare.

Acest model presupune că organismul este *un compartiment unic*, care se consideră a fi constituit doar din plasma sanguină, lichidul interstițial și apa intracelulară, sau numai o parte dintre acestea, substanța medicamentoasă fiind repartizată în mod *uniform* în întreg volumul hidric pe care îl ocupă. Totodată se consideră că această repartiție este *instantanee* pe întreg volumul (plasmă, lichidul interstițial și apa intracelulară) și că deci nu se pot distinge procesele de distribuție între ele.

Modelul monocompartimentat mai prezintă avantajul de a fi cel mai simplu și astfel cel mai adecvat pentru înțelegerea metodei farmacocinetice, pentru definirea diferiților parametri caracteristici ei. Din aceste considerente vom începe studiul farmacocineticii cu modelul monocompartimentat și îi vom da o extindere mai mare.

2.2.1. ADMINISTRARE INTRAVENOASĂ RAPIDĂ

Conform presupunerilor inițiale, în cazul administrării intravenoase rapide, substanța medicamentoasă va fi introdusă *direct* și *integral* (întreaga doză) în compartiment, iar de aici ea va fi eliminată treptat prin excreție și metabolizare. Ambele procese, pentru început, vor fi tratate împreună, ca un proces global, ELIMINARE, caracterizat cinetic prin *constanta de eliminare* (k_{el}).

Deci în interiorul compartimentului, cantitatea de substanță medicamentoasă (Q) va scădea în timp pînă la dispariție, iar cantitatea de substanță medicamentoasă eliminată (Q_{el}) va crește.

Modelul farmacocinetic, în acest caz, poate fi reprezentat ca în fig. 2.6.

Procesul de eliminare este considerat a fi un proces de ordinul întîi, deci viteza lui va fi descrisă de ecuația :

$$\frac{dQ}{dt} = -k_{el} \cdot Q \qquad (7)$$

Separînd variabilele obținem :

$$\frac{dQ}{Q} = -k_{el} \cdot dt$$

Scanned with OKEN Scanner

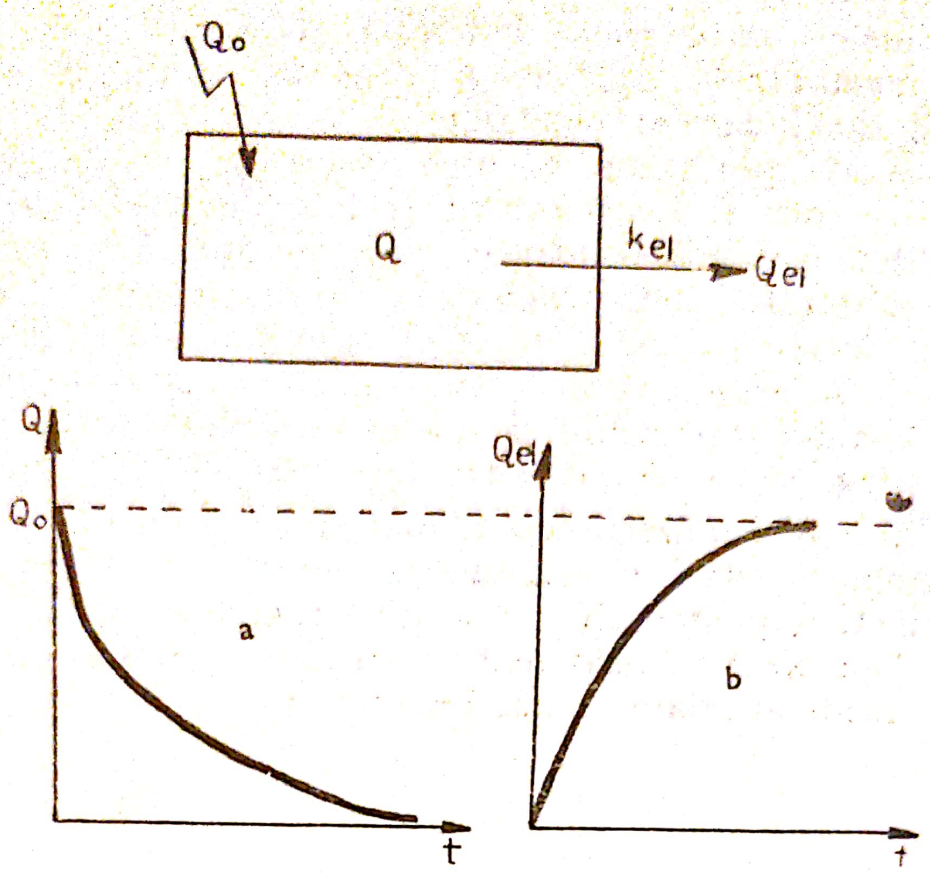


Fig. 2.6. **Evoluţia unei substanţe medicamentoase administrate intravenos în cazul unui model farmacocinetic deschis monocompartimentat.**

Intregînd

$$\int_{Q_0}^{Q} \frac{dQ}{Q} = -k_{el} \int_{0}^{t} dt$$

vom obţine ecuaţia

$$\ln \frac{Q}{Q_0} = -k_{el} \cdot t \qquad (8)$$

care poate fi scrisă ca o ecuaţie liniară:

$$\boxed{\begin{array}{c} \ln Q = \ln Q_0 - k_{el} t \\ y = a + b \cdot x \end{array}}$$

sau sub formă exponenţială:

$$Q = Q_0 \cdot e^{-k_{el} \cdot t} \qquad (10)$$

Scanned with OKEN Scanner

unde

Q este cantitatea de substanţă medicamentoasă existentă în organism la momentul t

Q_0 este cantitatea de substanţă medicamentoasă introdusă în organism la momentul iniţial $t = 0$ (doza)

k_{el} este constanta de eliminare

t este timpul

Ecuaţia (10) descrie porcesul de eliminare (de dispariţie) a substanţei medicamentoase din organism (Fig. 2.6, a)

Deoarece, Q reprezintă cantitatea de substanţă medicamentoasă rămasă în organism (neeliminată), la un moment oarecare, t, iar, Q_0, cantitatea de substanţă medicamentoasă iniţială (pentru $t = 0$), diferenţa lor va fi tocmai cantitatea de substanţă medicametosă eliminată, $Q_0 - Q = Q_{el}$.

Dacă scădem fiecare membru al ecuaţiei (10) din Q_0, vom obţine:

$$Q_0 - Q = Q_0 - Q_0 \cdot e^{-k_{el} \cdot t}$$

adică

$$Q_{el} = Q_0(1 - e^{-k_{el} \cdot t}) \qquad (11)$$

unde Q_{el} = cantitatea de substanţă medicamentoasă eliminată la un moment dat, t.

Ecuaţia obţinută (11) exprimă deci, acumularea substanţei medicamentoase în faza de eliminare (Fig. 2.6, b)

Din ecuaţiile (10) şi (11) se poate observa că *aceeaşi constantă de viteză, k_{el}, descrie atît eliminarea substanţei medicamentoase din organism cît şi acumularea ei în faza de eliminare.*

Studiul experimental nu permite determinarea directă a cantităţii totale de substanţă medicamentoasă din organism (compartimentul considerat), ci a concentraţiei, cel mai adesea a *concentraţiei plasmatice.* Din această cauză este de dorit ca relaţiile de mai sus să fie exprimate în funcţie de concentraţie şi nu de cantitatea de substanţă.

Concentraţia exprimă cantitatea de substanţă existentă în unitatea de volum. Deci dacă o cantitate de de substanţă, Q, se găseşte uniform repartizată în volumul V, (adică în V untăţi de volum), atunci concentraţia ei va fi tocmai raportul dintre cantitate şi volum:

$$C = \frac{Q}{V} \qquad (12)$$

Scanned with OKEN Scanner

Folosind această relație putem trece în ecuațiile (10) și (11) de la cantitate la concentrație și anume împărțim fiecare membru al ecuației (10) cu V:

$$\frac{Q}{V} = \frac{Q_0}{V} \cdot e^{-k_{el} \cdot t}$$

dar conform relației (12) vom avea:

$$\boxed{C = C_0 \cdot e^{-k_{el} \cdot t}} \qquad (13)$$

În mod similar, ecuația (11) devine:

$$\boxed{C_{el} = C_0 \, (1 - e^{-k_{el} \cdot t})} \qquad (14)$$

unde

C este concentrația plasmatică a substanței medicamentoase la un moment oarecare, t.

C_{el} este concentrația în faza de eliminare a substanței medicamentoase la un moment oarecare, t.

C_0 este concentrația plasmatică la momentul inițial, $t = 0$, restul simbolurilor având semnificația menționată anterior.

Logaritmii zecimali fiind mai uzuali decît cei naturali se scrie de multe ori ecuația (13) în baza 10, folosind relația:

$$e^{-k} = 10^{-\frac{k}{2,303}}$$

deci

$$\boxed{C = C_0 \cdot 10^{-\frac{k_{el}}{2,303} \cdot t}} \qquad (15)$$

Odată obținute relațiile care descriu modelul farmacocinetic monocompartimentat, în cazul administrării i.v. rapide, următorul pas este determinarea parametrilor farmacocinetici caracteristici din date experimentale și anume din valorile concentrației plasmatice a substanței medicamentoase la diferite intervale de timp din momentul administrării.

Scanned with OKEN Scanner

Un prim parametru este *constanta de eliminare*, k_{el}, a cărei valoare se poate obține prin mai multe metode.

Calculul matematic al constantei de eliminare se face aducînd ecuația (15) sub formă de ecuație liniară, a cărei coeficienți se pot apoi determina ușor. Pentru aceasta logaritmăm relația (15) și vom obține:

$$\log C = \log C_0 - \frac{k_{el}}{2{,}303} \cdot t \qquad (16)$$

$$y = a + b \cdot x$$

de unde

$$k_{el} = \frac{2{,}303}{t} \cdot \log \frac{C_0}{C} \qquad (17)$$

Se poate observa din relația de definiție a constantei de eliminare (17) că ea are ca unități de măsură $1/t$ respectiv (timp^{-1}).

Cunoscînd valorile concentrațiilor plasmatice, C, pentru diferite momente, t, cît și C_0, se vor putea înlocui în relația (17) obținînd un șir de valori aproximativ constante, a căror medie va fi k_{el}.

Determinarea grafică a constantei de eliminare se poate face pe baza faptului că ecuația (16) este ecuația unei drepte. Deci reprezentînd grafic log C în funcție de t vom obține o dreaptă cu panta $-k_{el}/2{,}303$. Panta unei drepte se obține făcînd raportul dintre diferența ordonatelor și diferența absciselor a două puncte ale dreptei alese arbitrar (fig. 2.7).

Fie punctele alese M_1 de coordonate $(\log C_1 ; t_1)$ și M_2 $(\log C_2 ; t_2)$. Panta dreptei va fi:

$$-\frac{k_{el}}{2{,}303} = \frac{\log C_1 - \log C_2}{t_1 - t_2} \qquad (18)$$

În cazul unor perechi $(\log C ; t)$ experimentale, este de așteptat ca punctele obținute să aibă o anumită dispersie, să nu se așeze toate pe aceeași dreaptă. Din această cauză, trasarea grafică a dreptei optime este în cele mai multe cazuri eronată. Pentru evitarea unor astfel de erori se recomandă tratarea matematică

Scanned with OKEN Scanner

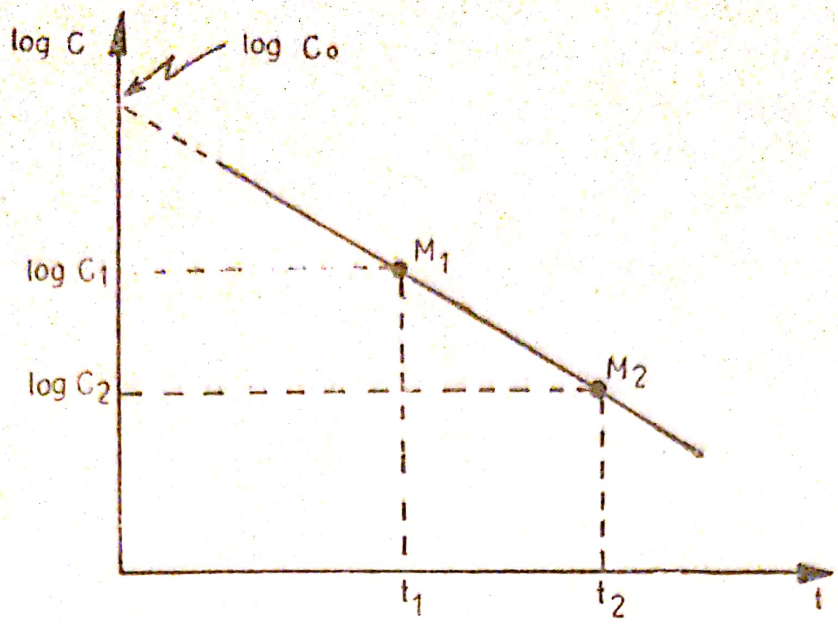


Fig. 2.7. Determinarea grafică a constantei vitezei de eliminare (administrare i.v.; model monocompartimentat).

a valorilor experimentale și anume determinarea ecuației dreptei optime prin metoda celor mai mici pătrate (regresie liniară) (Apendix 1)

În urma acestui calcul, se vor obține direct parametrii definitorii ai dreptei: interceptul la ordonată, $\log C_0$, și panta ei, $-k_{el}/2{,}303$. Dacă se va lucra cu logaritmi naturali, panta dreptei va fi chiar $-k_{el}$. Acest lucru se poate demonstra ușor, logaritmînd în baza e, relația (13):

$$\boxed{\begin{gathered}\ln C = \ln C_0 - k_{el} \cdot t \\ y = a + b \cdot x\end{gathered}} \qquad (19)$$

Timpul de înjumătățire biologică, sau viața biologică medie, sau semiviața biologică este un alt parametru farmacocinetic caracteristic unei anumite substanțe medicamentoase.

El se definește ca fiind *intervalul de timp necesar pentru reducerea la jumătate a cantității (respectiv concentrației) de substanță medicamentoasă din organism*. Se notează cu $t_{1/2}$ sau $t_{0,5}$ și este un parametru tipic pentru procesul de eliminare a substanței medicamentoase din organism.

Relația care exprimă timpul de înjumătățire biologică se poate obține plecînd de la definiție: va trebui să calculăm la ce valoare a timpului t, cantitatea inițială de substanță medica-

Scanned with OKEN Scanner

mentoasă (Q_0) introdusă în organism se reduce la jumătate ($Q_0/2$). Pentru aceasta se face $Q = Q_0/2$ și $t = t_{1/2}$ în relația (9):

$$\ln \frac{Q_0}{2} = \ln Q_0 - k_{el} \cdot t_{1/2}$$

sau

$$k_{el} - t_{1/2} = \ln \frac{2Q_0}{Q_0}$$

adică

$$\boxed{t_{1/2} = \frac{\ln 2}{k_{el}} = \frac{0{,}693}{k_{el}}} \qquad (20)$$

Deci cunoscînd valoarea constantei de eliminare și introducînd-o în relația (20) se poate calcula $t_{1/2}$. Din această ecuație se poate observa că există o relație de inversă proporționalitate între timpul de înjumătățire biologică și constanta de eliminare. Cu alte cuvinte o substanță medicamentoasă care se elimină repede din organism (k_{el} are o valoare ridicată), va avea un timp de înjumătățire biologică redus și invers.

Timpul de înjumătățire biologică se poate determina foarte ușor și din graficul dreptei obținute prin reprezentarea lui C în funcție de t. Pentru aceasta se aleg pe ordonată două puncte care să corespundă la două valori ale concentrației al căror raport este 1/2 și se extrapolează pe abscisă. Diferența absciselor va fi tocmai $t_{1/2}$ (fig.2.8).

$$t_{1/2} = t_2 - t_1 \qquad (21)$$

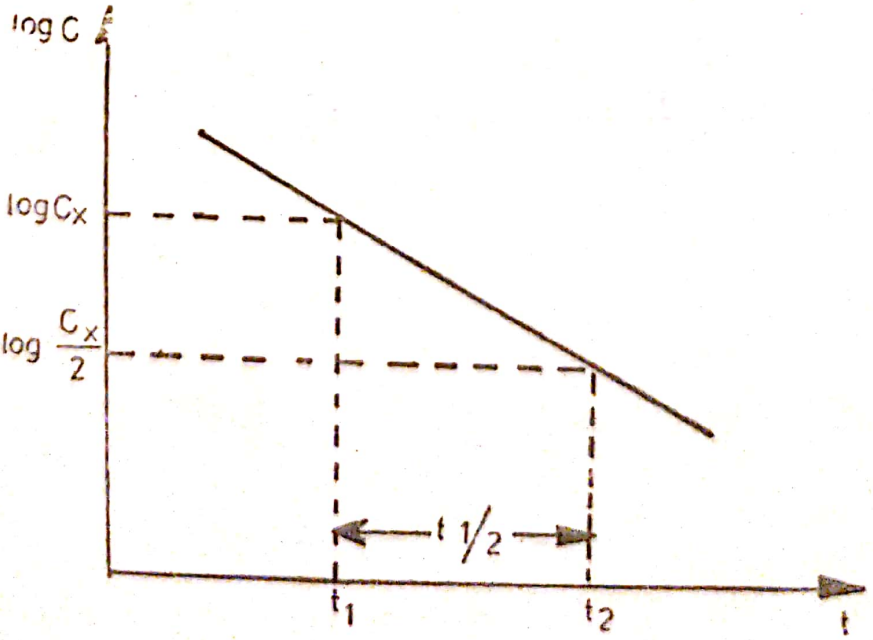


Fig. 2.8. **Determinarea grafică a timpului de înjumătățire biologică (administrare i.v.; model monocompartimentat).**

Scanned with OKEN Scanner

Timpul de înjumătățire biologică este un parametru specific fiecărei substanțe medicamentoase în parte, el depinzînd de structura sa chimică, respectiv de proprietățile ei fizico-chimice. El ne dă posibilitatea să apreciem persistența substanței medicamentoase în organism în timpul procesului de eliminare. Astfel, o substanță medicamentoasă administrată într-o singură doză se poate considera virtual eliminată după un interval de timp egal cu 10 vieți medii biologice. Cu ajutorul lui $t_{1/2}$ se poate calcula momentul în care concentrația plasmatică a substanței medicamentoase va ajunge la un anumit nivel. Să presupunem că într-o intoxicație medicamentoasă se dozează în sîngele pacientului o concentrație plasmatică C_0 a unei substanțe medicamentoase cu viața medie biologică, $t_{1/2}$ (care se găsește în tabele) și ne interesează după ce interval de timp, nivelul plasmatic va ajunge la valoarea, C, concentrația limită admisă (netoxică).

Din relația (20) scoatem constanta de eliminare

$$\boxed{k_{el} = \frac{0{,}693}{t_{1/2}}} \qquad (22)$$

pe care o înlocuim în relația (13)

$$C = C_0 \cdot e^{-\frac{0{,}693}{t_{1/2}} \cdot t}$$

logaritmăm în baza e

$$\ln C = \ln C_0 - \frac{0{,}693}{t_{1/2}} \cdot t$$

și scoatem pe t

$$t = \frac{t_{1/2}}{0{,}693} \cdot \ln \frac{C_0}{C} \qquad (23)$$

sau folosind logaritmi zecimali:

$$t = 2{,}303 \frac{t_{1/2}}{0{,}693} \log \frac{C_0}{C}$$

$$\boxed{t = 3{,}322 \cdot t_{1/2} \log \frac{C_0}{C}} \qquad (24)$$

Scanned with OKEN Scanner

Trebuie precizat că timpul de înjumătățire biologică a aceleeași substanțe medicamentoase are valori deosebite de la o specie animală la alta și chiar în cadrul aceleeași specii, variază cu sexul, vîrsta iar, pentru același individ, cu regimul alimentar și starea de sănătate.

În general, timpul de înjumătățire biologică a unei substanțe medicamentoase scade odată cu înaintarea în vîrstă. Acest lucru se poate explica prin echipamentul enzimatic al indivizilor. În cazul unui copil, acesta este insuficient dezvoltat ceea ce determină o posibilitate limitată de metabolizare, fapt ce explică și toxicitatea ridicată a majorității substanțelor medicamentoase pentru sugari și copii, în comparație cu adulții.

Pe de altă parte, indivizii cu insuficiență renală pot prezenta timpuri de înjumătățire biologică mult mai mari, chiar de 10 ori, față de cele ale indivizilor sănătoși.

De aceea, timpul de înjumătățire biologică trebuie considerat ca o *constantă biologică*, stabilită pe indivizi adulți și sănătoși și nu în sensul strict al cuvîntului.

Timpul de înjumătățire biologică poate fi folosit la determinarea constantei de eliminare avînd în vedere obținerea sa ușoară pe cale grafică (relația 22). O altă aplicație de mare însemnătate practică o are $t_{1|2}$ în stabilirea regimului de administrare a medicamentelor (cap. 7).

Volumul de distribuție este un alt parametru farmacocinetic important. El nu trebuie considerat ca un volum concret, ci ca o estimare a capacității de distribuție a substanței medicamentoase în interiorul organismului.

Pentru a trece de la cantități de substanță la concentrație am introdus noțiunea de volum, astfel din relația (12) se poate scoate volumul:

$$V = \frac{Q}{C} \tag{25}$$

Valoarea numerică a volumului de distribuție, notat V_d, nu se poate obține din relația (12) din cauza imposibilității stabilirii cantității de substanță medicamentoasă existentă în organism la un moment oarecare t. Este cunoscută doar cantitatea de substanță medicamentoasă, administrată inițial, Q_0, cu alte cuvinte doza, D, la timpul $t = 0$. Acestei cantități de substanță medicamentoasă îi va corespunde concentrația inițială, C_0, la $t = 0$, obținută prin întretăierea cu ordonata a dreptei rezultată prin reprezentarea grafică a log C în funcție de t (Fig. 2.7).

Scanned with OKEN Scanner

Deci

$$V_d = \frac{Q_0}{C_0} = \frac{D}{C_0}. \qquad (26)$$

Deoarece în mod uzual, cantitatea de substanţă medicamentoasă se exprimă în „mg" iar concentraţia în „mg/l", volumul de distribuţie se va exprima în *litri* (l).

Pentru a elimina diferenţele între indivizi, volumul de distribuţie se raportează la greutatea totală a individului, deci se va exprima în *l/kg*.

În cazul aceleeaşi substanţe medicamentoase şi aceleeaşi specii animale volumul de distribuţie, fiind independent de forma de administrare şi de doză, poate fi considerat ca o *constantă biologică* asemănător timpului de înjumătăţire biologică.

Acest parametru farmacocinetic dă informaţii asupra caracteristicilor generale ale distribuţiei substanţei medicamentoase în organism.

Astfel, substanţele medicamentoase, care au un volum de distribuţie de aproximativ 3*l*, pentru un individ de 70 kg (respectiv 0,04—0,05 l/kg) se găsesc repartizate doar în plasmă. Acest caz, foarte rar întîlnit, este caracteristic substanţelor extrem de hidrofile (albastrul lui Evans) sau cu greutate moleculară foarte mare care nu pot traversa endoteliul (albumine, globuline, polivinil-pirolidonă, dextran).

Substanţele medicamentoase cu caracter hidrofil şi electroliţii tari sînt în general distribuiţi între plasmă şi fluidele interstiţiale, şi volumul lor de distribuţie este cuprins între 8 şi 10 l pentru un om normal de 70 kg (respectiv 0,15 l/kg).

Substanţele medicamentoase uzuale, care au un caracter hidrofil moderat şi parţial lipofil, pot pătrunde prin membrana celulară şi se distribuie în toată apa corporală, stabilindu-se astfel un echilibru reversibil între plasmă, lichidele interstiţiale şi apa intracelulară. Aceste substanţe, care au capacitatea de a pătrunde în toate ţesuturile corpului, vor avea un volum de distribuţie de aproximativ 30—35 l (0,5 l/kg).

Studiul farmacocinetic al unei substanţe medicamentoase administrată i.v. se poate face şi din date ale concentraţiilor medicamentoase urinare. În cazul în care substanţa medicamentoasă respectivă se elimină doar pe cale renală şi fără a suferi procese de degradare metabolică, constanta de eliminare va fi egală cu constanta de excreţie urinară ($k_{el} = k_u$).

În situaţia în care datele experimentale se obţin din dozări ale substanţei medicamentoase în urină, este de preferat să se exprime valorile în *cantitate de substanţă*, (U), acest lucru

Scanned with OKEN Scanner

fiind posibil deoarece volumul urinii colectate este cunoscut. Studiul farmacocinetic folosind aceste date necesită un protocol de lucru special, care va fi prezentat ulterior (cap. 5).

Totuși trebuie menționat că, deoarece urina (faza de eliminare) nu este un sistem „închis" ca și plasma, respectiv cantitatea de substanță eliminată se va găsi în timp, în alte volume de urină care se reînnoiesc periodic, iar viteza de excreție depinde de concentrația plasmatică a substanței medicamentoase, datele urinare nu vor putea exprima viteza de eliminare instantanee (dU/dt; unde U = cantitatea de substanță medicamentoasă în urină), ci doar viteza medie într-o perioadă finită de timp ($\Delta U/\Delta t$). Această valoare va aproxima totuși viteza instantanee de excreție urinară la mijlocul intervalului de timp considerat. Aproximarea va fi cu atît mai corectă cu cît intervalul de timp între colectări va fi mai mic. Din această cauză în reprezentarea grafică, valoarea $\Delta U/\Delta t$ va fi considerată la mijlocul intervalului Δt.

Valorile ΔU se obțin direct prin dozarea substanței medicamentoase în diferitele volume de urină colectate la diferite intervale de timp (Δt). Curba care figurează excreția urinară a unei substanțe medicamentoase va avea aspectul similar curbei plasmatice (fig. 2.9).

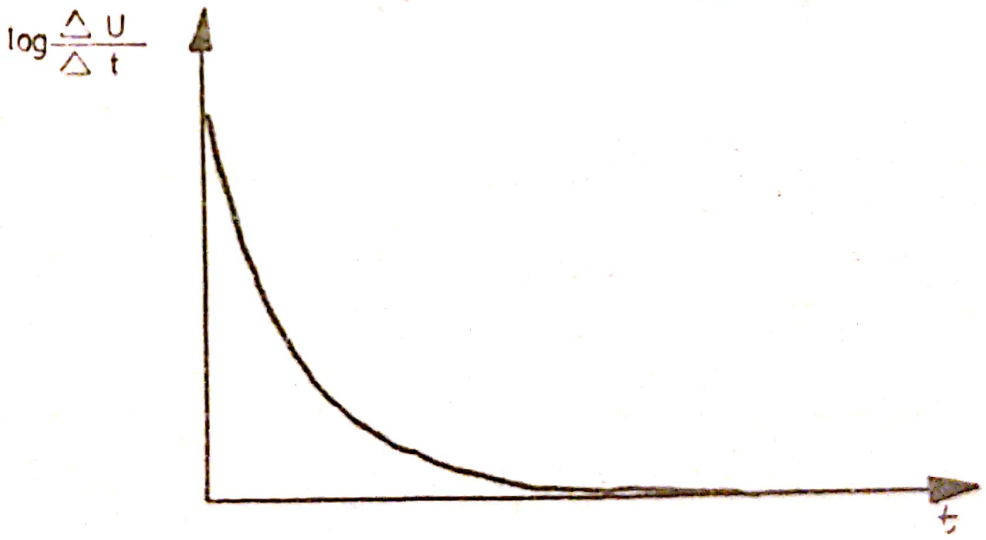


Fig. 2.9. Curba excreției urinare a unei substanțe medicamentoase (administrare i.v.; model monocompartimentat).

Conform presupunerii inițiale că excreția urinară este singura formă de eliminare a substanței medicamentoase din organism și a faptului că eliminarea urinară se face exclusiv din plasmă, viteza de dispariție a substanței medicamentoasă din plasmă trebuie să fie egală cu viteza apariției sale în urină:

$$-\frac{dQ}{dt} = \frac{dU}{dt} \qquad (27)$$

Scanned with OKEN Scanner

dar conform ecuației (7)

$$-\frac{dQ}{dt} = k_u \cdot Q \qquad (k_u = k_{el})$$

putem scrie deci

$$\frac{dU}{dt} = k_u \cdot Q \tag{28}$$

Trecînd de la ecuația (28) care exprimă cantități de substanță și intervale de timp infinit de mici, la valori finite, vom avea:

$$\frac{\Delta U}{\Delta t} = k_u \cdot Q \tag{29}$$

și înlocuind pe Q cu valoarea lui din (10) obținem:

$$\frac{\Delta U}{\Delta t} = k_u \cdot Q_0 \cdot e^{-k_u \cdot t} \tag{30}$$

Logaritmînd expresia (30) vom obține din nou ecuația unei drepte:

$$\log \frac{\Delta U}{\Delta t} = \log (k_u \cdot Q_0) - \frac{k_u}{2{,}303} \cdot t$$
$$y = a + b \cdot x \tag{31}$$

Notînd

$$k_u \cdot Q_0 = U_0 \tag{32}$$

unde U_0 este valoarea primei determinări urinare raportată la intervalul de timp de la administrare pînă la momentul determinării, ecuația (31) devine:

$$\log \frac{\Delta U}{\Delta t} = \log U_0 - \frac{k_u}{2{,}303} \cdot t \tag{33}$$

Așadar reprezentînd grafic $\log(\Delta U/\Delta t)$ în funcție de t vom obține o dreaptă a cărei pantă va fi tocmai $-k_u/2{,}303$ (fig.2.10).

Egalitatea dintre constanta vitezei de excreție urinară, k_u, și constanta de eliminare, k_{el}, determinată din date ale con-

Scanned with OKEN Scanner

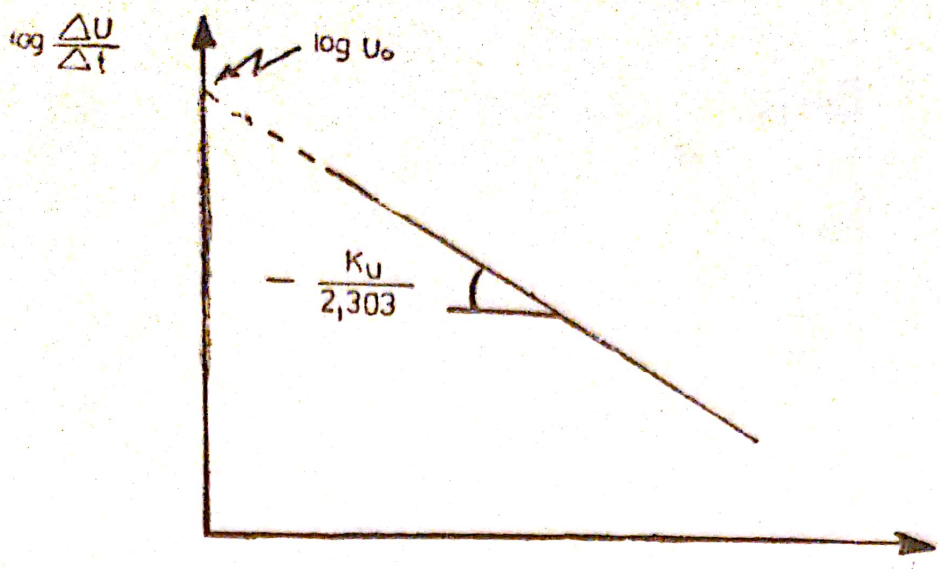


Fig. 2.10. Liniarizarea curbei de excreție urinară a unei substanțe medicamentoase (administrare i.v.; model monocompartimentat).

centrațiilor medicamentoase plasmatice este o indicație pentru faptul că substanța medicamentoasă cercetată nu suferă nici o transformare metabolică și că nu este eliminată din organism prin alte căi decît cea urinară.

O altă metodă de obținere a constantei de excreție urinară, mai puțin pretențioasă din punct de vedere al tehnicii experimentale, este trasarea *curbei cumulative*. Adică vom considera ca și valori experimentale, nu cantitățile de substanță medicamentoasă dozate în urină în diferite intervale de timp, ci *cantitatea integrală eliminată urinar pînă în acel moment* U_{t_n}. Această valoare se va obține însumînd (cumulînd) toate cantitățile determinate pînă în acel moment:

$$U_{t_n} = \sum_{i=0}^{n} \Delta U_{t_i} \tag{34}$$

Acest lucru nu mai necesită o colectare riguroasă și la intervale relativ scurte de timp a urinii.

O altă valoare pe care o vom obține astfel va fi *cantitatea totală excretată*, considerată teoretic la momentul $t = \infty$ și notată cu simbolul U_∞. Desigur că, în mod practic, se consideră ca U_∞, cantitatea integrală obținută pînă în momentul în care în urină nu se mai poate decela substanța medicamentoasă cercetată.

Reprezentînd grafic U_t în fucție de timp, vom obține o curbă ascendentă care, pornind din origine, va tinde asimptotic către valoarea U_∞ (Fig. 2.11).

Scanned with OKEN Scanner

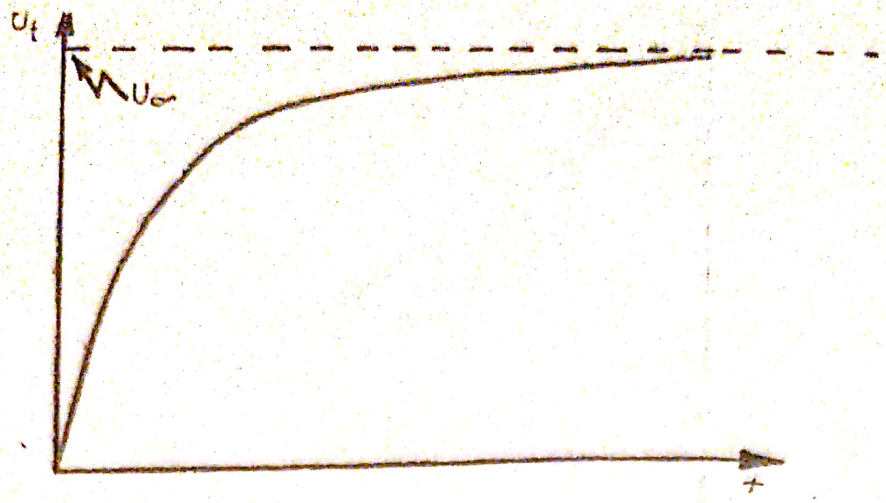


Fig. 2.11. **Curba cumulativă a excreției urinare a unei substanțe medicamentoase (administrare i.v.; model monocompartimentat)**

Relația matematică care descrie această curbă cumulativă va fi asemănătoare ecuației (11) deoarece în situația considerată

$$k_{el} = k_u\,;\; Q_0 = U \text{ și } Q_{el} = U_t\,:$$

$$U_t = U_\infty(1 - e^{-k_u \cdot t}) \tag{35}$$

Trecînd la reprezentarea logaritmică, această curbă nu se va liniariza ca și *curba directă* (31). Se poate totuși obține o ecuație cu aceiași parametri care poate fi liniarizată prin logaritmare și anume scăzînd fiecare membru al ecuației (35) din U_∞;

$$U_\infty - U_t = U_\infty - U_\infty + U_\infty \cdot e^{-k_u \cdot t}$$

sau

$$U_\infty - U_t = U_\infty \cdot e^{-k_u \cdot t} \tag{36}$$

care logaritmată devine:

$$\log (U_\infty - U_t) = \log U_\infty - \frac{k_u}{2{,}303} \cdot t$$

$$y = a + b \cdot x \tag{37}$$

În această ecuație, semnificația farmacocinetică a diferenței $(U_\infty - U_t)$ este cantitatea de substanță medicamentoasă care nu a fost încă excretată.

Scanned with OKEN Scanner

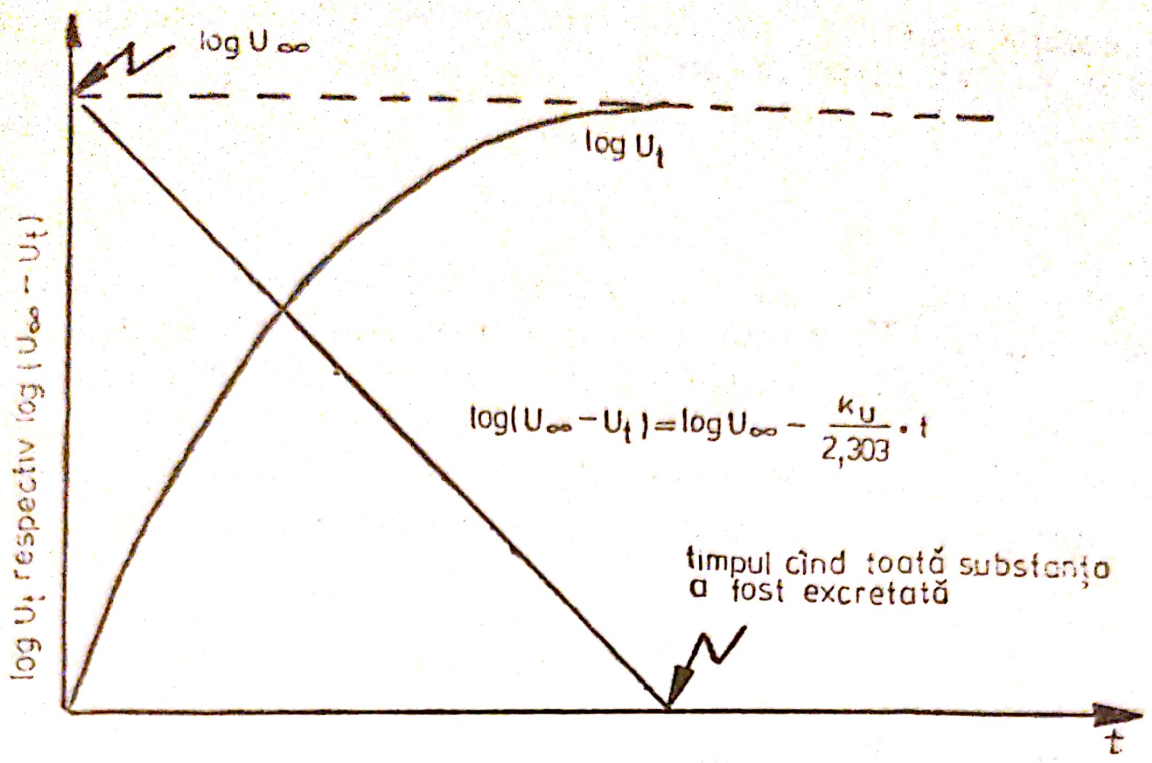


Fig. 2.12. **Liniarizarea curbei cumulative de excreţie urinară a unei substanţe medicamentoase.**

Alura diferită a celor două curbe (35) şi (36) este ilustrată în Fig. 2.12.

Se recomandă tratarea matematică a datelor experimentale prin regresie liniară pentru a obţine constanta de excreţie urinară.

Deşi un număr apreciabil de substanţe medicamentoase se elimină integral prin urină, totuşi în discuţia generală nu putem face abstracţie de celelalte căi de eliminare din organism (aerul expirat, transpiraţia, bila etc).

Neidentitatea dintre k_{el} obţinut din date ale concentraţiilor plasmatice medicamentoase şi k_u determinat din concentraţiile medicamentoase urinare, cît şi existenţa unei diferenţe între Q_0 şi U_∞ dovedesc dispariţia din organism a unei cantităţi de substanţă medicamentoasă, $Q_0 - U_\infty$, pe alte căi. În acest caz, diferenţa $k_{el} - k_u$, va da tocmai constanta aparentă de eliminare prin alte căi decît cea urinară.

Consideraţiile de mai sus sînt valabile pentru cazul cînd substanţă medicamentoasă nu este transformată prin procese metabolice, deci numai pentru cazul în care $k_m = 0$.

Caracterizarea cineticii de excreţie urinară a unei substanţe medicamentoase se poate face nu numai prin constanta de excreţie, k_u, ci şi prin clearance-ul renal, Cl_r, egal, în cazul modelului

Scanned with OKEN Scanner

monocompartimentat, cu raportul dintre viteza excreției urinare și concentrația plasmatică:

$$Cl_r = \frac{dU/dt}{C} \tag{38}$$

În mod practic, clearence-ul renal poate fi estimat prin raportul vitezei relative $\Delta U/\Delta t$ raportată la concentrația plasmatică existentă în momentul corespunzător mijlocului intervalului de timp Δt.

Dacă în ecuația (38) vom înlocui viteza de excreție urinară prin expresia ei din relația (28), vom obține:

$$Cl_r = \frac{k_u \cdot Q}{C} \tag{39}$$

sau, deoarece Q/C este chiar V_d:

$$\boxed{Cl_r = k_u \cdot V_d} \tag{40}$$

Dacă din datele plasmatice s-a obținut volumul de distribuție, iar clearence-ul renal s-a calculat după relația (38), atunci ecuația (40) poate fi utilizată pentru determinarea constantei de viteză a procesului de excreție urinară. Această metodă prezintă avantajul că nu este necesară colectarea de urină pînă în momentul în care toată substanța medicamentoasă s-a eliminat, lucru destul de dificil la substanțele cu timpul de înjumătățire ridicat.

Ecuația (38) poate fi adusă sub forma:

$$\frac{dU}{dt} = Cl_r \cdot C$$

$$y = b \cdot x \tag{41}$$

relație ce permite o determinare mai corectă a clearence-ului, dacă se va reprezenta grafic viteza de excreție în funcție de concentrația plasmatică. Graficul va fi o dreaptă ce trece prin origine și care are panta egală cu clearence-ul renal. Deoarece vitezele de excreție nu sînt cele instantanee (dU/dt), ci o aproximare a lor ($\Delta U/\Delta t$), validitatea metodei constă în alegerea unui interval de colectare a urinii, Δt, cît mai mic.

Scanned with OKEN Scanner

O altă metodă de determinare a clearance-ului renal se poate deduce pornind tot de la ecuația (41) care poate fi adusă sub forma :

$$dU = Cl_r \cdot C \cdot dt \tag{42}$$

care, integrată pe un interval de timp, de la t_i la t_{i+1}, va fi :

$$\int_{t_i}^{t_{i+1}} dU = Cl_r \cdot \int_{t_i}^{t_{i+1}} C \cdot dt$$

$$y = b \cdot x \tag{43}$$

unde integrala din membrul stîng reprezintă cantitatea de substanță medicamentoasă excretată urinar în intervalul de timp considerat, iar integrala din membrul drept este aria de sub curba concentrațiilor plasmatice pe același interval. Cantitatea de substanță medicamentoasă excretată se determină experimental, iar aria de sub curbă se poate calcula matematic (vezi Apendix 2).

Dispunînd de mai multe valori, se va putea trasa dreapta care este exprimată de relația (43) și a cărei pantă este tocmai clearance-ul renal.

Dacă integrarea se va face pe tot intervalul de timp de la 0 la ∞, relația (43) devine

$$U_\infty = Cl_r \cdot \int_0^\infty C \cdot dt \tag{44}$$

de unde

$$Cl_r = \frac{U_\infty}{\int_0^\infty C \cdot dt} = \frac{F \cdot D}{\int_0^\infty C \cdot dt} \tag{45}$$

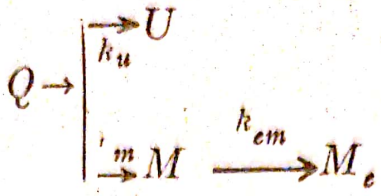
Determinarea clearance-ului prin utilizarea relațiilor (43) sau (45) prezintă avantajul că se poate folosi și la modelele farmacocinetice multicompartimentate, în care eliminarea se face numai din compartimentul central.

În cazul în care substanța medicamentoasă introdusă în organism prin injectare i.v. se transformă în plasmă prin metabolizare, schema farmacocinetică devine mai complicată. Astfel, în

Scanned with OKEN Scanner

plasmă va apare și o cantitate de metabolit (M) care, la rîndul său, va fi eliminat.

Întregul proces poate fi prezentat astfel:



unde

Q este cantitatea de substanță medicamentoasă din plasmă la un moment dat, t.

U este cantitatea de substanță medicamentoasă din urină la un moment dat, t.

M este cantitatea de metabolit din plasmă la un moment dat, t.

M_e este cantitatea de metabolit eliminată.

k_m este constanta vitezei de metabolizare

k_{em} este constanta vitezei de eliminare a metabolitului din plasmă.

k_u este constanta vitezei de excreție urinară.

Viteza cu care variază cantitatea de metabolit din plasmă va fi dată de diferența dintre vitezele a două procese: cel de formare a metabolitului și cel de eliminare:

$$\frac{dM}{dt} = k_m \cdot Q - k_{em} \cdot M \qquad (46)$$

Relația (46) s-a stabilit pe baza postulatului fundamental al farmacocineticii, enunțat în introducere.

Rezolvînd ecuația pentru M, vom obține următoarea relație:

$$M = \frac{k_m \cdot Q_0}{k_{el} - k_{em}} \left(e^{-k_{em} \cdot t} - e^{-k_{el} \cdot t}\right) \qquad (47)$$

unde k_{el} este constanta totală a procesului de eliminare a substanței medicamentoase din plasmă. Această ecuație permite calcularea cantității de metabolit din plasmă în orice moment, t, după administrarea i.v. rapidă a unei cantități de substanță medicamentoasă, Q_0.

De la ecuația (47), care exprimă *cantitatea de metabolit în plasmă*, se poate trece la o ecuație care să ne dea *concentrația de*

Scanned with OKEN Scanner

metabolit în plasmă, împărțind ambii termeni cu volumul de distribuție

$$\frac{M}{V_d} = \frac{Q_0}{V_d} \cdot \frac{k_m}{k_{el} - k_{em}} \left(e^{-k_{em} \cdot t} - e^{-k_{el} \cdot t}\right)$$

$$C_M = C_0 \frac{k_m}{k_{el} - k_{em}} \left(e^{-k_{em} \cdot t} - e^{-k_{el} \cdot t}\right) \qquad (48)$$

Se observă că în membrul al doilea al ecuației (48) paranteza este o diferență a doi termeni exponențiali, a căror putere este produsul dintre timp și constanta de eliminare a metabolitului (k_{em}), respectiv constanta de eliminare a substanței medicamentoase (k_{el}).

În funcție de valorile relative ale celor două constante se pot considera două cazuri:

1°. $\boxed{k_{em} > k_{el}}$ În general, această presupunere este valabilă deoarece metaboliții formați sînt mai polari decît substanța medicamentoasă originară și deci mai rapid eliminați din organism (formarea de glucuronați, sulfați etc.). Ea nu este valabilă în cazul cînd metabolizarea constă în procese de acetilări sau oxidări.

Dacă k_{em} este mai mare decît k_{el}, termenul, $e^{-k_{em} \cdot t}$, odată cu creșterea lui t, tinde să devină zero (are o pondere foarte mică în ecuație) pe cînd termenul $e^{-k_{el} \cdot t}$, va avea o valoare finită, astfel că, în porțiunea finală (la valori mai mari ale lui t), concentrația metabolitului în plasmă va fi definită de relația:

$$C_M \simeq C_0 \frac{k_m}{k_{em} - k_{el}} \cdot e^{-k_{el} \cdot t} \qquad (49)$$

sau sub forma logaritmată:

$$\boxed{\log C_M = \log \left(C_0 \frac{k_m}{k_{em} - k_{el}}\right) - \frac{k_{el}}{2{,}303} \cdot t \qquad y = a + b \cdot x} \qquad (50)$$

Deci, în acest caz, reprezentarea grafică a logaritmului concentrațiilor de metabolit din plasmă în funcție de timp va deveni liniară și paralelă cu curba care reprezintă logaritmul concentrației plasmatice a substanței medicamentoase nemodificate în

Scanned with OKEN Scanner

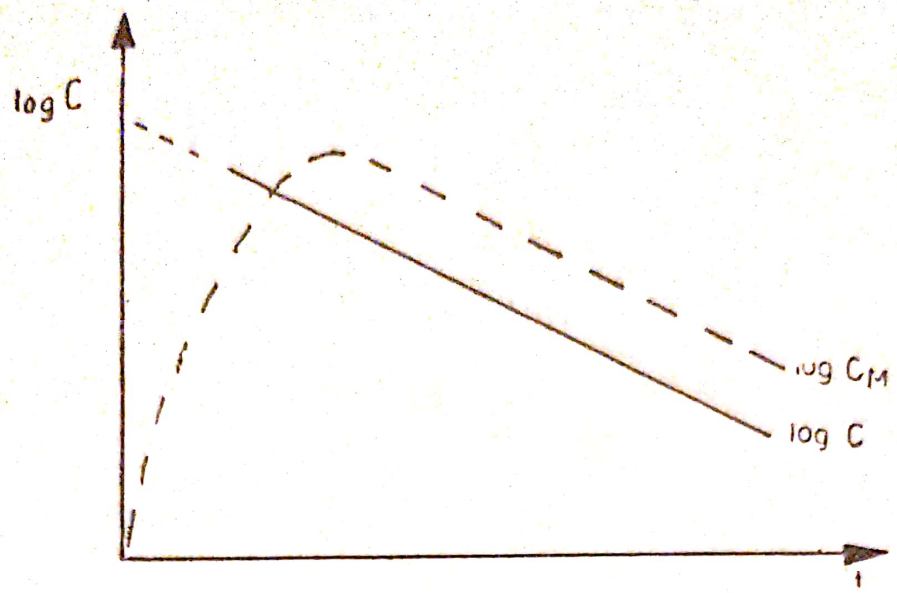


Fig. 2.13. Paralelismul dintre concentrația plasmatică a substanței medicamentoase și a metabolitului său în faza de eliminare (administrare i.v.; model monocompartimentat)

funcție de timp (Fig. 2.13). Amîndouă vor avea aceeași pantă, $-k_{el}/2{,}303$.

2°. $\boxed{k_{el} > k_{em}}$ În mod corespunzător, dacă k_{el} este mai mare decît k_{em}, atunci concentrația metabolitului în plasmă va scădea mult mai încet decît concentrația substanței medicamentoase originare, iar procesul va fi descris de o ecuație analogă:

$$\log C_M = \log \frac{k_m \cdot C_0}{k_{el} - k_{em}} - \frac{k_{em}}{2{,}303} \cdot t \qquad (51)$$

$$y = a + b \cdot x$$

Din nou partea terminală, în reprezentarea grafică, va fi o dreaptă a cărei pantă va fi de această dată, $-k_{em}/2{,}303$.

În practică, porțiunea liniară nu se obține decît în cazul în care diferența dintre cele două constante este de cîteva ordine de mărime. Pe de altă parte, numai din studierea concentrației plasmatice a metabolitului nu putem ști cărei constante îi corespunde panta porțiunii liniare a reprezentării grafice. De aceea este necesară determinarea lui k_{el} pentru substanța medicamentoasă ne modificată sau, în anumite cazuri, cînd este posibil, administrarea i.v. chiar a metabolitului și deci determinarea directă a constantei lui de excreție urinară, k_{em}.

Scanned with OKEN Scanner

Determinarea celeilalte constante, în cazul în care cunoaștem una dintre ele (k_{el} sau k_{em}), se face prin metoda rezidualelor, metodă ce va fi prezentată în alt capitol.

Studiul constantei de eliminare urinară a metabolitului poate fi făcut și pe baza datelor urinare. Se poate imagina schema următoare :

$$\begin{array}{ccccc} Q & \xrightarrow{k_u} & U & & \\ \Big\downarrow{\scriptstyle k_m} & & & & \\ M & \xrightarrow{k_{emu}} & M_u & & \\ \Big\downarrow{\scriptstyle k_{emy}} & & & & \\ M_y & & & & \end{array}$$

$$k_{em} = k_{emu} + k_{emy}$$

$$M = M_u + M_y$$

unde M_u este cantitatea de metabolit excretată urinar, iar M_y cea eliminată prin alte căi, iar k_{emy} este constanta vitezei de eliminare a metabolitului prin alte căi decît cea urinară.

Celelalte simboluri au semnificațiile prezentate anterior.

Conform acestei scheme, procesul de excreție urinară va fi descris de următoarea ecuație diferențială :

$$\frac{dM_u}{dt} = k_{emu} \cdot M \tag{52}$$

Substituind pe M cu expresia lui din (47) și integrînd se va obține ecuația care ne va permite calcularea cantității de metabolit excretată urinar la un moment dat, t :

$$M_u = k_{emu} \cdot k_m Q_0 \left[\frac{1}{k_{em} \cdot k_{el}} + \frac{e^{-k_{em} \cdot t}}{k_{em}(k_{em} - k_{el})} - \frac{e^{-k_{el} \cdot t}}{k_{el}(k_{em} - k_{el})} \right] \tag{53}$$

sau altfel scris

$$M_u = \frac{k_{emu} \cdot k_m}{k_{em} \cdot k_{el}} \cdot Q_0 \left[1 + \frac{1}{k_{em} - k_{el}} (k_{el} \cdot e^{-k_{em} \cdot t} - k_{em} \cdot e^{-k_{el} \cdot t}) \right] \tag{54}$$

La timpul $t = \infty$, M_u va deveni M_u^{∞}, adică cantitatea totală de metabolit excretată prin urină, dată de relația :

$$M_u^{\infty} = \frac{k_{emu} \cdot k_m}{k_{em} \cdot k_{el}} \cdot Q_0 \tag{55}$$

Scanned with OKEN Scanner

Substituind factorul din fața parantezei mari cu M_u^∞ și rearanjînd termenii obținem:

$$M_u^\infty - M_u = \frac{M_u^\infty}{k_{em} - k_{el}} (k_{em} - e^{-k_{el} \cdot t} - k_{el} \cdot e^{-k_{em} \cdot t}) \quad (56)$$

Dacă înlocuim în relația (52) pe M cu valoarea lui din ecuația (47) și vom trece de la diferențială la diferență vom avea:

$$\frac{\Delta M_u}{\Delta t} = \frac{k_{emu} \cdot k_m}{k_{em} - k_{el}} \cdot Q_0 (e^{-k_{el} \cdot t} - e^{-k_{em} \cdot t}) \quad (57)$$

Presupunînd $k_{em} > k_{el}$ și reprezentînd grafic $\log (M_u^\infty - M_u)$ sau $\log (\Delta M_u / \Delta t)$ în funcție de timp va rezulta o curbă biexponențială, cu partea terminală liniară și a cărei pantă va fi $-k_{em}/2{,}303$ (fig. 2.14).

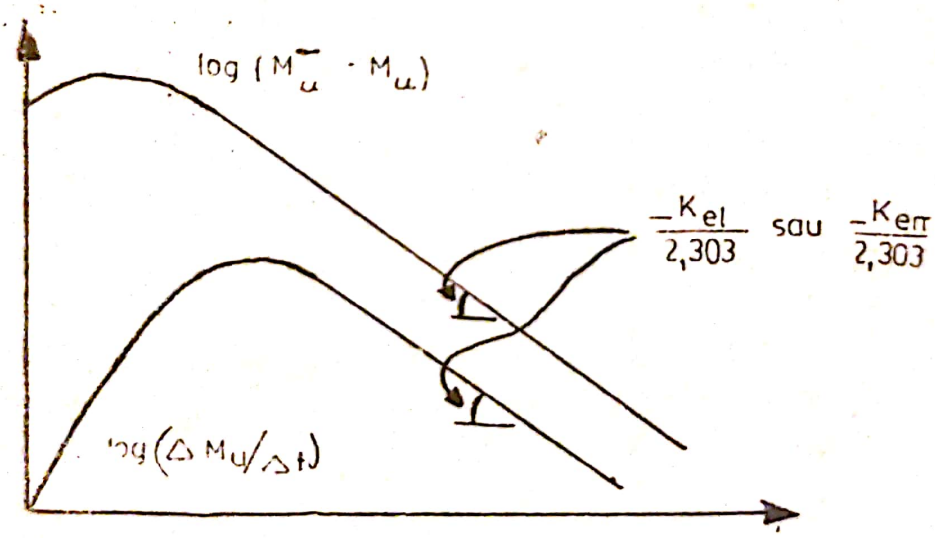


Fig. 2.14. **Determinarea constantei vitezei de eliminare a unei substanțe medicamentoase sau a metabolitului, din curba diferențială, respectiv cumulativă, de excreție urinară a metabolitului.**

Dacă însă $k_{el} > k_{em}$ atunci panta porțiunii liniare a ambelor curbe va fi $-k_{em}/2{,}303$.

Ca și în cazul studiului concentrației plasmatice a metabolitului în funcție de timp, fără o cunoaștere prealabilă a uneia dintre constante, nu se va putea preciza căreia dintre ele îi corespunde panta segmentului terminal liniar.

În ceea ce privește determinarea lui M_u^∞, aceasta necesită colectarea urinii pînă în momentul în care metabolitul nu va mai putea fi pus în evidență.

Scanned with OKEN Scanner

Determinarea constantei vitezei de formare a metabolitului (k_m) este o problemă dificilă și, în general, se recurge la o aproximare a ei, făcînd unele simplificări destul de drastice.

Astfel, din ecuația (55) se poate scoate constanta aparentă de formare a metabolitului:

$$k_m = \frac{k_{em} \cdot k_{el}}{k_{emu}} \cdot \frac{M_u^{\infty}}{Q_0} \tag{58}$$

Dacă metabolitul este eliminat exclusiv prin excreție urinară, atunci $k_{emu} = k_{em}$, iar ecuația (58) se va reduce la:

$$k_m = k_{el} \frac{M_u^{\infty}}{Q_0} \tag{59}$$

Această relație este frecvent utilizată pentru determinarea lui k_m, deși este de presupus că metabolitul poate suferi la rîndul său alte metabolizări sau poate fi eliminat și pe căi extrarenale, cum ar fi calea biliară.

2.2.2. PERFUZAREA INTRAVENOASĂ

În cazul administrării prin perfuzie i.v. a unei substanțe medicamentoase care respectă modelul farmacocinetic monocompartimentat, se poate imagina următoarea schemă:

$$\xrightarrow{k_0} \boxed{Q} \xrightarrow{k_{el}} U$$

Deci substanța medicamentoasă va pătrunde în plasmă treptat și cu o viteză constantă cunoscută, exprimată de către constanta de viteză k_0. Variația cantității de substanță medicamentoasă din plasmă, în funcție de timp, va fi dată de ecuația:

$$\frac{dQ}{dt} = k_0 - k_{el} \cdot Q \tag{60}$$

unde k_0 este constanta vitezei de perfuzie, exprimată prin cantitate/unitate de timp. Prin integrarea ecuației (60) vom obține

$$\boxed{Q = \frac{k_0}{k_{el}} (1 - e^{-k_{el} \cdot t})} \tag{61}$$

Scanned with OKEN Scanner

care poate fi scrisă în termeni de concentrație folosind relația $Q = C \cdot V$

$$C = \frac{k_0}{V \cdot k_{el}} (1 - e^{-k_{el} \cdot t}) \tag{62}$$

Concentrația plasmatică a substanței medicamentoase va crește cu timpul, din momentul începerii perfuziei intravenoase, și va tinde spre o valoare constantă.

Această valoare constantă se atinge în momentul în care viteza de eliminare a substanței medicamentoase va egala viteza de perfuzie, instalîndu-se astfel „starea staționară". Concentrația plasmatică a substanței medicamentoase în starea staționară se poate calcula făcînd timpul egal cu infinit (în acest caz termenul $e^{-k_{el} \cdot t}$ va deveni zero) și vom avea:

$$C_{ss} = \frac{k_0}{V \cdot k_{el}} \tag{63}$$

deci concentrația stării staționare, platoul atins de către substanța medicamentoasă în organism, *este direct proporțională cu viteza de perfuzie.*

Odată atins acest platou, dacă se oprește perfuzia ($k_0 = 0$), variația concentrației plasmatice a substanței medicamentoase în funcție de timp, va fi dată de relația:

$$\frac{dC}{dt} = -k_{el} \cdot C \tag{64}$$

adică ecuația cunoscută (7) sau, cu alte cuvinte, din momentul opririi perfuziei, procesul este identic cu cel al administrării i.v. rapide.

Prin integrarea ecuației (64), așa cum s-a prezentat, vom obține

$$C = C_0 \cdot e^{-k_{el} \cdot t'}$$

dar în acest caz C_0 va fi concentrația plasmatică în starea staționară, C_{ss}. Deci:

$$C = \frac{k_0}{V k_{el}} - e^{-k_{el} \cdot t'} \tag{65}$$

unde *t' este timpul măsurat din momentul încetării perfuziei.*

Scanned with OKEN Scanner

Logaritmînd expresia (65) vom obține:

$$\log C = \log \frac{k_0}{Vk_{el}} - \frac{k_{el}}{2{,}303} \cdot t' \qquad (66)$$

$$y = a + b \cdot x$$

Deci partea finală a procesului, în cazul reprezentării grafice a $\log C$ în funcție de timp, va fi o linie dreaptă, cu panta $-k_{el}/2{,}303$ (fig. 2.15)

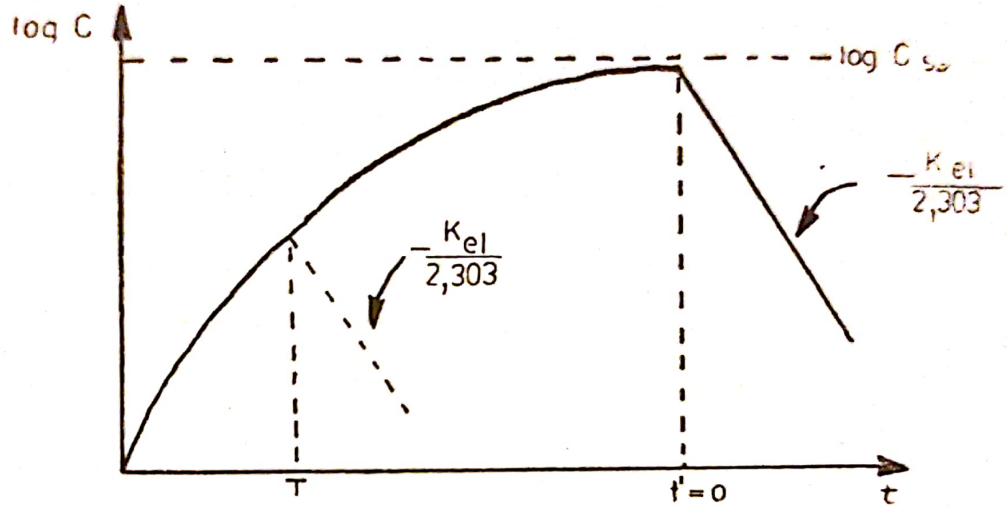


Fig. 2.15. **Determinarea constantei vitezei de eliminare din date ale concentrațiilor medicamentoase plasmatice după întreruperea perfuzării i.v. (model monocompartimentat).**

Dacă perfuzia este oprită înainte de a se atinge starea staționară, atunci C_0 nu va fi egal cu C_{ss} ci va fi definit de relația (62), în care vom face pe $t = T$ (T fiind timpul la care s-a întrerupt perfuzia).

$$C = \frac{k_0}{Vk_{el}} (1 - e^{-k_{el} \cdot T}) \cdot e^{-k_{el} \cdot t'} \qquad (67)$$

sau în forma logaritmată

$$\log C = \log \left[\frac{k_0}{Vk_{el}} (1 - e^{-k_{el} \cdot t}) \right] - \frac{k_{el}}{2{,}303} \cdot t' \qquad (68)$$

$$y = a + b \cdot x$$

Și în acest caz, porțiunea finală a curbei $\log C$ către t va fi tot o dreaptă cu aceeași pantă $-k_{em}/2{,}303$ (fig. 2.15).

Scanned with OKEN Scanner

Considerînd administrarea intramusculară, subcutanată, rectală sau orală a unei substanțe medicamentoase, tot în contextul modelului farmacocinetic monocompartimentat, schema generală va fi conformă schemei din fig. 2.16. „A" reprezintă cantitatea de substanță medicamentoasă existentă la locul de administrare (mușchi, rect, stomac).

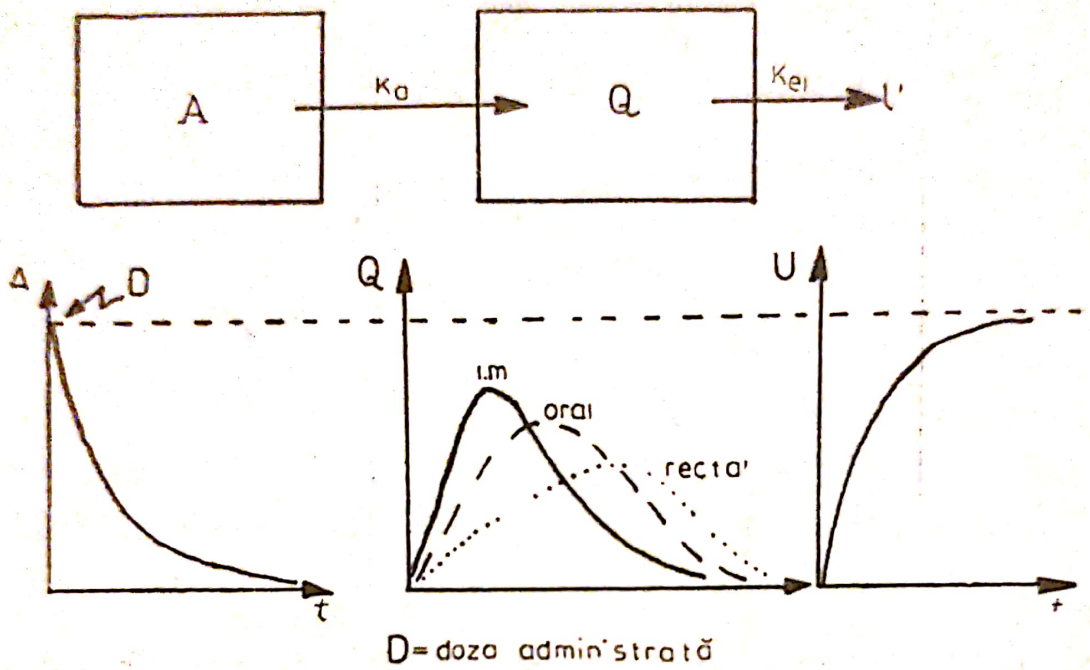


Fig. 2.16. Evoluția unei substanțe medicamentoase administrată extravascular, în modelul farmacocinetic deschis monocompartimentat.

De la locul administrării, substanța medicamentoasă, pentru a ajunge în plasmă, va trebui să sufere un *proces de absorbție*. Se consideră că el este un proces de ordinul întîi și viteza lui va fi exprimată de *constanta aparentă de absorbție*, k_a

Aceasta constantă, k_a, exprimă viteza cu care substanța medicamentoasă este îndepărtată din depozitul creat la locul de administrare și totodată viteza cu care ea apare în plasmă.

Dispariția substanței medicamentoase de la locul de administrare poate fi redată de ecuația:

$$\frac{dA}{dt} = -k_a \cdot A \tag{69}$$

care, prin integrare, va da

$$A = A_0 \cdot e^{-k_a t} \tag{70}$$

Scanned with OKEN Scanner

unde, în cazul unei absorbţii complete, A_0 va fi egal cu doza administrată (D), în caz contrar cu o fracţiune din ea ($A_0 = F \cdot D$; $F < 1$).

Reprezentînd grafic pe A în funcţie de timp vom obţine o curbă exponenţială descendentă (fig. 2.16). Dacă însă logaritmăm expresia, vom obţine ecuaţia unei drepte, cu panta $-k_a/2{,}303$ (fig. 2.17).

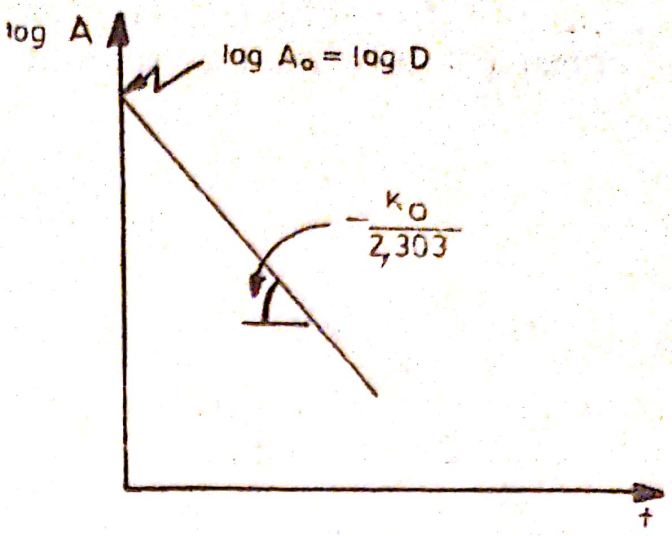


Fig. 2.17. **Determinarea constantei vitezei de absorbţie a substanţei medicamentoase din datele experimentale obţinute prin dozarea sa la locul de administrare.**

$$\log A = \log A_0 - \frac{k_a}{2{,}303} \cdot t \qquad (71)$$

$$y = a + b \cdot x$$

Aceasta ar fi cea mai uşoară cale pentru a obţine valoarea constantei de absorbţie, dar, în cele mai multe cazuri experimentale, locul de administrare nu este accesibil la diferite intervale de timp pentru prelevări de probe. Din această cauză metoda cea mai folosită este determinarea lui k_a din date plasmatice.

Variaţia cantităţii de substanţă medicamentoasă din plasmă va fi dată de diferenţa dintre cele două procese contrare: absorbţia şi eliminarea.

$$\frac{dQ}{dt} = k_a \cdot A - k_{el} \cdot Q \qquad (72)$$

Dar valoarea lui A o cunoaştem din ecuaţia (70) şi considerînd absorbţia completă putem scrie

$$\frac{dQ}{dt} = k_a \cdot D \cdot e^{-k_a t} - k_{el} \cdot Q \qquad (73)$$

Prin integrare vom obţine expresia matematică care ne permite calcularea cantităţii din plasmă a substanţei medicamentoase la orice timp t, aşa-numita funcţie a lui Bateman:

$$Q = D \frac{k_a}{k_a - k_{el}} (e^{-k_{el} \cdot t} - e^{-k_a t}) \qquad (74)$$

Scanned with OKEN Scanner

Pentru a trece la concentrație, împărțim ambii termeni ai expresiei anterioare cu volumul de distribuție:

$$C = C_0 \frac{k_a}{k_a - k_{el}} (e^{-k_{el} \cdot t} - e^{-k_a t}) \qquad (75)$$

unde $C_0 = \frac{D}{V_d}$ este tocmai concentrația plasmatică la timpul zero, în cazul administrării aceleeași doze de substanță medicamentoasă direct în plasmă (i.v).

Relația (75) este o expresie biexponențială și deci, reprezentînd grafic concentrația plasmatică în funcție de timp, vom obține o curbă cu un maxim (fig. 2.18).

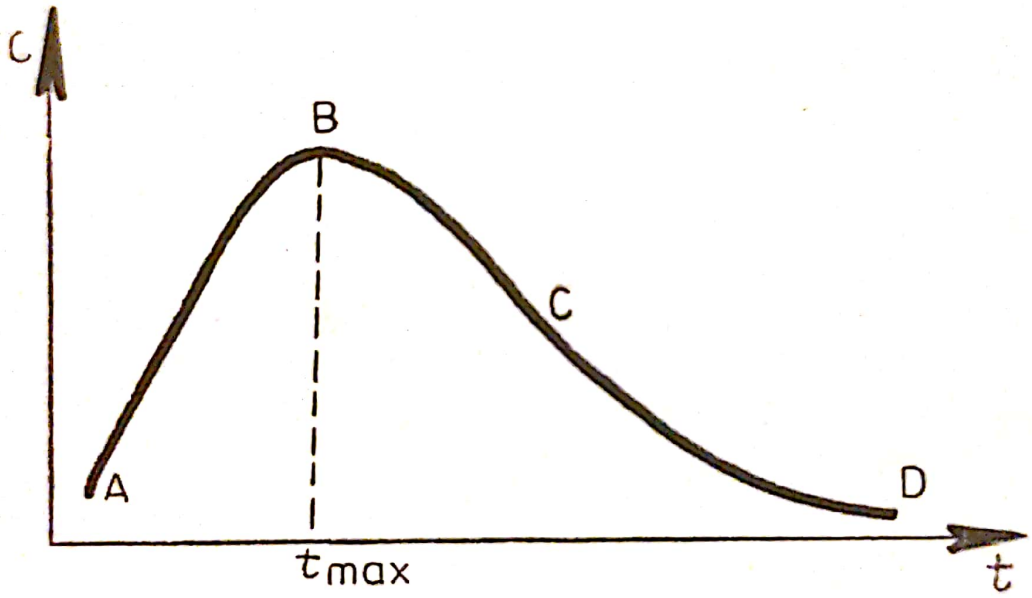


Fig. 2.18. Curba concentrațiilor plasmatice — timp în cazul administrării extravasculare a unei substanțe medicamentoase (model monocompartimentat)

În porțiunea ABC coexistă două procese: de absorbție și de eliminare. În punctul B (maximul curbei), viteza instantanee de absorbție este identică cu viteza instantanee de eliminare ($dA/dt = dQ/dt$). Pe porțiunea AB, predominant este procesul de absorbție (are o viteză mai mare), iar în porțiunea BC predominantă devine eliminarea. În punctul C încetează absorbția, astfel că porțiunea CD reflectă doar procesul de eliminare și curba devine identică cu cea obținută într-o administrare i.v. (fig. 2.19).

Existînd doar procesul de eliminare, ecuația (75) devine:

$$C = C_0 \frac{k_a}{k_a - k_{el}} e^{-k_{el} \cdot t} \qquad (76)$$

Scanned with OKEN Scanner

unde dacă notăm

$$C_0 \frac{k_a}{k_a - k_{el}} = C_0' \quad (77)$$

obținem

$$\boxed{C = C_0' \cdot e^{-k_{el} \cdot t}} \quad (78)$$

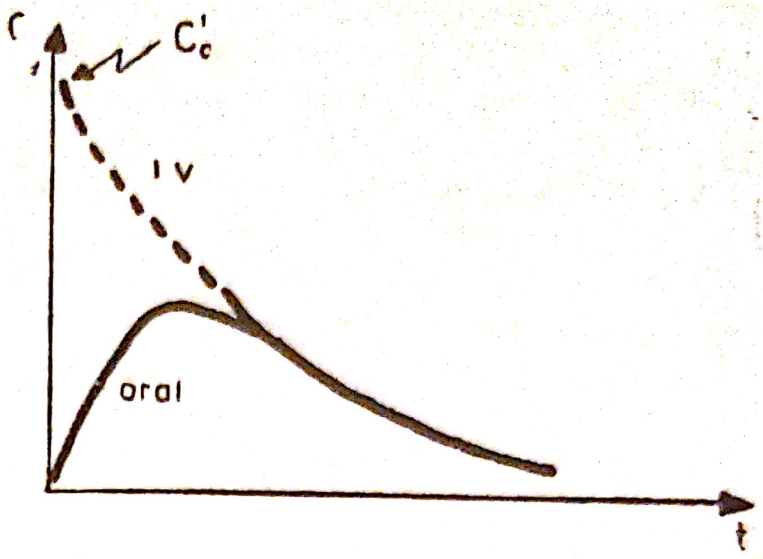


Fig. 2.19. Curbele concentrațiilor plasmatice-timp în cazul administrării aceleeași doze dintr-o substanță medicamentoasă pe cale i.v. și extravasculară (model monocompartimentat).

identică cu ecuația (13), dedusă în cazul administrării i.v. rapide. Această similitudine ne permite calcularea constantei de eliminare și a timpului de înjumătățire biologică din experimente cu administrări orale (fig. 2.20).

Păstrînd notația (77) vom putea scrie ecuația (75) sub forma :

$$C = C_0' \cdot e^{-k_{el} \cdot t} - C_0' \cdot e^{-k_a \cdot t} \quad (79)$$

de unde

$$C_0' \cdot e^{-k_a t} = C_0' \cdot e^{-k_{el} \cdot t} - C \quad (80)$$

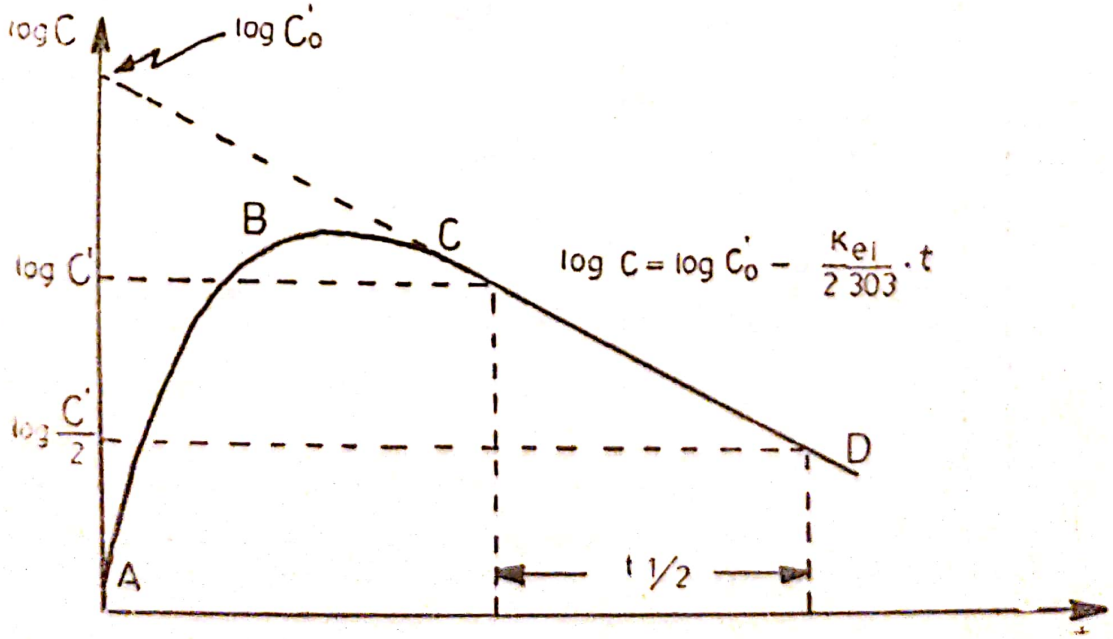


Fig. 2.20. Determinarea constantei vitezei de eliminare și a timpului de înjumătățire biologică, prin liniarizarea curbei concentrațiilor plasmatice-timp în faza de eliminare (administrare extravasculară ; model monocompartimentat).

Scanned with OKEN Scanner

Valoarea numerică a membrului drept din ecuaţia (80) se poate afla făcînd diferenţa dintre valorile calculate conform ecuaţiei (78) (ai cărei parametri i-am determinat anterior) şi valorile experimentale, în porţiunea ABC a curbei concentraţiilor plasmatice. Să notăm aceste valori cu R

$$C_0' \cdot e^{-k_a t} = R \tag{81}$$

logaritmată devine ecuaţia unei drepte

$$\boxed{\begin{gathered}\log C_0' - \frac{k_a}{2{,}303} \cdot t = \log R \\ a + b \cdot x = y\end{gathered}} \tag{82}$$

Deci dacă reprezentăm grafic logaritmul acestor diferenţe în funcţie de timp vom obţine o nouă dreaptă, a cărei pantă va fi $-k_a/2{,}303$ (fig. 2.21).

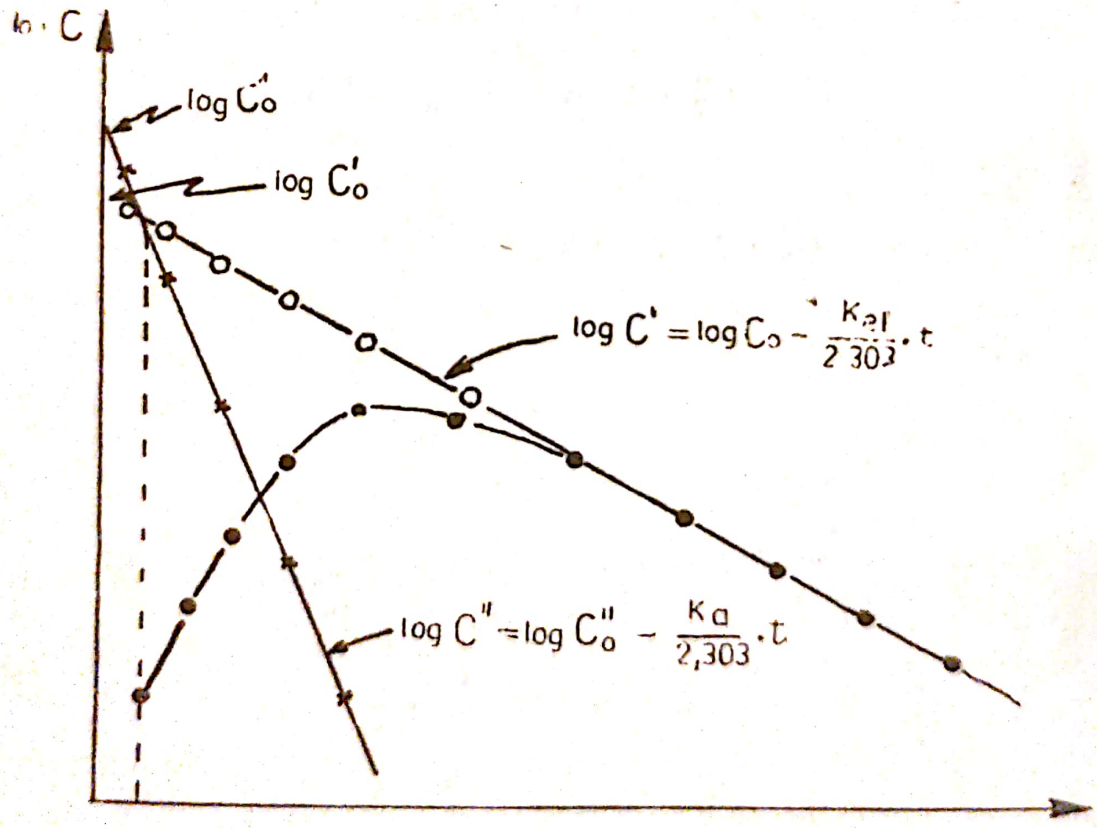


Fig. 2.21. Determinarea constantelor farmacocinetice prin metoda rezidualelor (administrare extravasculară; model monocompartimentat).

Această metodă se numeşte a „rezidualelor" deoarece ecuaţia obţinută în urma diferenţelor (81) este asemănătoare cu relaţia (70), deci ea ar exprima tocmai cantitatea de substanţă

Scanned with OKEN Scanner

medicamentoasă rămasă încă la locul de administrare, încă neabsorbită.

Conform ecuației (79), interceptele la ordonată a celor 2 drepte ar trebui să fie egale între ele și egale cu log C_0'. În realitate, de cele mai multe ori, ele diferă. Acest lucru se datorește existenței unei *perioade de latență* (t_l), rezultat al unei întîrzieri în declanșarea procesului de absorbție. Această întîrziere se poate datora la rîndul ei altor procese premergătoare (dezagregarea comprimatelor, dizolvarea substanței medicamentoase, difuziunea pînă la peretele intestinal), explicabile în situația în care substanța medicamentoasă este administrată sub o formă medicamentoasă oarecare.

În situația în care există o astfel de perioadă de latență, concentrația plasmatică a substanței medicamentoase va fi redată mai corect de relația :

$$C = C_0 \frac{k_a}{k_a - k_{el}} \left[e^{-k_{el}(t-t_l)} - e^{-k_a(t-t_e)} \right] \tag{83}$$

Doi parametri importanți pentru o administrare extravasculară sînt *concentrația plasmatică maximă* (C_{max}), și timpul la care se atinge acest maxim (t_{max}).

Pentru determinarea lor, reamintim că, în punctul maxim al curbei, adică în punctul B, *viteza instantanee de absorbție este egală cu viteza instantanee de eliminare*, deci în acel moment (de fapt un interval de timp infinit de mic), cantitatea de substanță medicamentoasă din organism este constantă, adică variația ei este nulă :

$$\frac{dQ}{dt} = 0 \tag{84}$$

În aceste condiții, relația (72) devine :

$$k_a \cdot A - k_{el} \cdot Q = 0$$

sau

$$k_a \cdot A = k_{el} \cdot Q \tag{85}$$

În continuare, înlocuim pe A cu valoarea lui, dată de relația (70)

$$k_a \cdot D \cdot e^{-k_a t} = k_{el} \cdot Q$$

Scanned with OKEN Scanner

Împărţind ambii membri prin volumul de distribuţie, trecem la concentraţii:

$$k_a \cdot \frac{D}{V_d} e^{-k_a t} = k_e \cdot \frac{Q}{V_d}$$

$$k_a \cdot C_0 \cdot e^{-k_a t} = k_{el} \cdot C \qquad (86)$$

În această ecuaţie substituim pe C conform ecuaţiei (75):

$$k_a \cdot C_0 \cdot e^{-k_a t} = k_{el} \cdot C_0 \frac{k_a}{k_a - k_{el}} (e^{-k_{el} \cdot t} - e^{-k_a \cdot t})$$

şi făcînd simplificările obţinem ecuaţia:

$$e^{-k_a t} = \frac{k_{el}}{k_a - k_{el}} (e^{-k_{el} t} - e^{-k_a \cdot t})$$

care poate fi scrisă sub forma

$$(k_a - k_{el}) e^{-k_a t} = k_{el} \cdot (e^{-k_{el} \cdot t} - e^{-k_a t})$$

De unde, efectuînd operaţiile şi reducerile de termeni, va rezulta:

$$k_a \cdot e^{-k_a \cdot t} = k_{el} \cdot e^{-k_{el} \cdot t}$$

Prin logaritmare:

$$\log k_a - \frac{k_a}{2{,}303} \cdot t = \log k_{el} - \frac{k_{el}}{2{,}303} \cdot t$$

adică

$$\log k_a - \log k_{el} = \frac{k_a t}{2{,}303} - \frac{k_{el} \cdot t}{2{,}303}$$

sau

$$\log \frac{k_a}{k_{el}} = \frac{t(k_a - k_{el})}{2{,}303}$$

de unde:

$$t = \frac{2{,}303}{k_a - k_{el}} \cdot \log \frac{k_a}{k_{el}}$$

Ţinînd seama că întreaga demonstraţie s-a făcut în momentul în care s-a atins maximul, deci $t = t_{max}$, expresia anterioară se va putea scrie:

$$\boxed{t_{max} = \frac{2{,}303}{k_a - k_{el}} \cdot \frac{k_a}{k_{el}}} \qquad (87)$$

Scanned with OKEN Scanner

Pentru a calcula concentrația plasmatică maximă, se înlocuiește t cu t_{max} în relația (75):

$$C_{max} = C_0 \frac{k_a}{k_a - k_{el}} (e^{-k_{el} \cdot t_{max}} - e^{-k_a \cdot t_{max}}) \quad (88)$$

sau, în mod analog, cantitatea maximă de substanță medicamentoasă din organism:

$$Q_{max} = D \frac{k_a}{k_a - k_{el}} (e^{-k_{el} \cdot t_{max}} - e^{-k_a \cdot t_{max}}) \quad (89)$$

Relațiile obținute pot clarifica unele probleme interesante. O credință destul de răspîndită este aceea că o doză mai mare de substanță medicamentoasă va duce la un răspuns farmacodinamic mai rapid, dar se observă că în relația (87) nu apare doza administrată. Deci *timpul în care apare maximul concentrației plasmatice este independent de doza administrată*. Ceea ce depinde de doză este nivelul plasmatic al substanței medicamentoase, adică *intensitatea răspunsului farmacodinamic*, după cum se poate observa ușor că doza apare în relația (89) și indirect $\left(C_0 = \frac{D}{V_d}\right)$ în (88).

Anumite substanțe medicamentoase se absorb printr-un *transport activ*, datorat unor transportori care pot fi unele enzime. În astfel de cazuri, dacă doza administrată este suficient de ridicată pentru a satura sistemul enzimatic care realizează transportul prin membranele biologice, procesul de absorbție va fi de *ordinul zero*. Sînt mai rare însă substanțele medicamentoase uzuale care se absorb printr-un astfel de transport activ.

Mult mai importante însă din punct de vedere biofarmaceutic, sînt cazurile în care absorbția prezintă o cinetică de ordinul zero din cauza *procesului de eliberare al substanței medicamentoase din forma farmaceutică*.

Eliberarea sau cedarea substanței medicamentoase din forma de administrare este în mod frecvent un factor limitativ pentru procesul de absorbție. În mod normal, eliberarea este un proces de ordinul întîi, dar în unele cazuri ea urmează o cinetică de ordinul zero, astfel încît substanța medicamentoasă pătrunde în organism cu o viteză constantă. Un exemplu ar fi preparatele cu o acțiune prelungită sau susținută. În astfel de cazuri, ecuațiile care descriu farmacocinetica substanței medicamentoase în orga-

Scanned with OKEN Scanner

nism sînt identice cu cele tratate la perfuzia intravenoasă, perfuzie ce este tot un mod de administrare susținută a unei substanțe medicamentoase.

Calculul gradului de absorbție este o metodă care permite determinarea constantei de absorbție. Presupunînd că la locul de absorbție există inițial o cantitate D (doza de substanță medicamentoasă), din care, la un moment, cantitatea A a trecut în circulația sistemică, viteza procesului va fi dată de ecuația:

$$-\frac{d(D-A)}{dt}+\frac{dA}{dt}=k_a(D-A)$$

iar variația cantității de substanță medicamentoasă în compartimentul central în funcție de timp, va fi dată de ecuația:

$$\frac{dQ}{dt}=k_a(D-A)-k_{el}\cdot Q=\frac{dA}{dt}-k_{el}\cdot Q$$

de unde

$$\frac{dA}{dt}=\frac{dQ}{dt}+k_{el}\cdot Q \qquad (89)$$

Expresia dA/dt *are semnul pozitiv, deoarece în acest caz considerăm pe* A *ca fiind cantitatea de substanță medicamentoasă ce a pătruns în circulația sistemică și nu cea care a rămas la locul de absorbție.*

Înlocuind pe Q cu valoarea sa, $C\cdot V_d$, se obține relația lui Dominguez și Pomerene:

$$\frac{dA}{dt}=V_d\left(\frac{dC}{dt}+k_{el}\cdot C\right) \qquad (90)$$

ecuație ce stă la baza metodei propusă de Wagner și Nelson (1963).

Cantitatea totală absorbită în intervalul zero și t va fi tocmai integrala ecuației (90) între limitele 0 și t:

$$A=V_d\left(C+k_{el}\int_0^t C\cdot dt\right) \qquad (91)$$

unde

A este cantitatea de substanță medicamentoasă absorbită pînă în momentul t

C este concentrația plasmatică în acel moment t.

k_{el} este constanta de eliminare

Scanned with OKEN Scanner

V_d este volumul de distribuție

$\int_0^t C \cdot dt$ este suprafața de sub curba concentrațiilor plasmatice între timpul 0 și t. (vezi Anexa 2).

Valoarea lui A crește cu trecerea timpului, tinzînd asimptotic către o valoare limită A_∞. Această valoare limită este chiar cantitatea maximă de substanță medicamentoasă care se va absorbi. Ea se poate calcula din ecuația (91) făcînd pe $t = \infty$, cînd C va fi desigur nul:

$$A_\infty = V_d \cdot k_{el} \int_0^\infty C \cdot dt \tag{92}$$

Deoarece gradul de absorbție este dat tocmai de raportul A/A_∞:

$$\frac{A}{A_\infty} = \frac{Vd\left(C + k_{el}\int_0^t C \cdot dt\right)}{Vd \cdot k_{el}\int_0^\infty C \cdot dt}$$

adică

$$\boxed{\frac{A}{A_\infty} = \frac{C + k_{el}\int_0^t C \cdot dt}{k_{el}\int_0^\infty C \cdot dt}} \tag{93}$$

nu este absolut necesară cunoașterea valorii volumului de distribuție și se pot folosi relațiile:

$$\boxed{A_t = C + k_{el}\int_0^t C \cdot dt} \tag{94}$$

$$\boxed{A_\infty = k_{el}\int_0^\infty C \cdot dt} \tag{95}$$

Scanned with OKEN Scanner

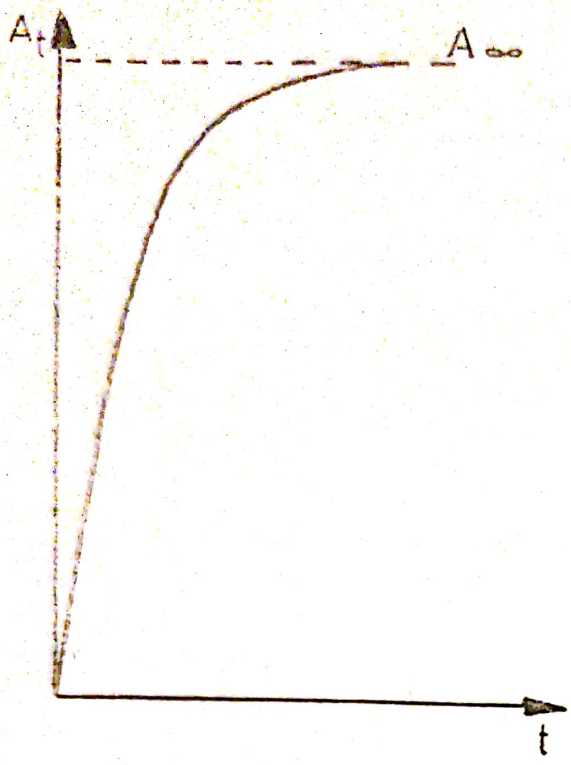


Fig. 2.22. Curba cumulativă a absorbției unei substanțe medicamentoase (administrare extravasculară; model monocompartimentat).

Relația dintre A_t și A_∞ este:

$$A_t = A_\infty(1 - e^{-k_a \cdot t}); \quad (96)$$

conform cineticii de ordinul întîi (fig. 2.22).

Ecuația (96) nu se poate liniariza prin logaritmare numai dacă se scad mai întîi ambii membrii ai ecuației din A_∞:

$$A_\infty - A_t = A_\infty \cdot e^{-k_a \cdot t} \quad (97)$$

sau logaritmată:

$$\log (A_\infty - A_t) = \log A_\infty - \frac{k_a}{2{,}303} \cdot t$$

$$y = a + b \cdot x \quad (98)$$

Ecuația (98) este ecuația unei drepte a cărei pantă va fi $-k_a/2{,}303$ (fig. 2.23).

Cunoscînd k_{el} din studiul intravenos și C din datele experimentale se poate calcula A_t pentru diferiți t și A_∞. Datele pot fi

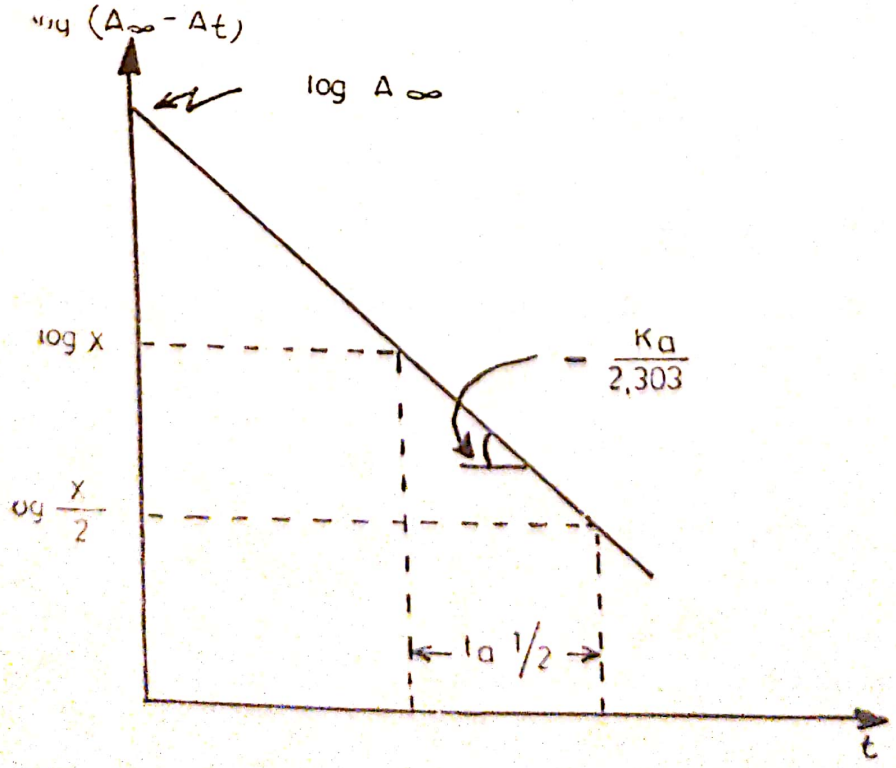


Fig. 2.23. Determinarea constantei vitezei de absorbție prin metoda calculului gradului de absorbție.

Scanned with OKEN Scanner

tratate prin metoda celor mai mici pătrate sau din grafic se poate scoate timpul de înjumătățire al absorbției, $t_{a_{1/2}}$, de unde:

$$\boxed{k_a = \frac{0{,}693}{t_{a_{1/2}}}}$$

Folosindu-ne tot de ecuația (98) putem deduce o relație care permite calcularea constantei aparente de absorbție în fiecare moment, t:

$$\log (A_\infty - A_t) - \log A_\infty = -\frac{k_a}{2{,}303} \cdot t$$

$$\boxed{k_a = \frac{2{,}303}{t} \cdot \log \frac{A_\infty}{A_\infty - A_t}} \qquad (99)$$

În cazul în care datele experimentale sînt corecte și substanța medicamentoasă respectă modelul monocompartimentat, valorile calculate k_a pentru toți timpii, t, trebuie să fie aceleași sau foarte apropiate.

Tratarea datelor prin dozarea substanței medicamentoase excretate în urină, se va face în mod asemănător cu cazul administrării i.v.. Diferența constă în faptul că în cazul administrării orale curbele excreției urinare vor fi biexponențiale.

Conform postulatului fundamental viteza instantanee de excreție este proporțională cu cantitatea de substanță medicamentoasă în plasmă:

$$\frac{dU}{dt} = k_u \cdot Q$$

Înlocuind pe Q cu expresia lui din (74) vom obține:

$$\frac{dU}{dt} = D \frac{k_u \cdot k_a}{k_a - k_u} (e^{-k_u \cdot t} - e^{-k_a \cdot t}) \qquad (100)$$

unde am considerat că substanța medicamentoasă se elimină total prin urină ($k_{el} = k_u$) și că doza administrată a fost absorbită în întregime. Dacă numai o parte din doză a fost absorbită, atunci, în relația de mai sus, doza trebuie înmulțită cu un coeficient subunitar, care să exprime fracția absorbită ($F.D$).

Datele experimentale, obținute conform celor arătate anterior (vezi pag. 22), se referă la intervale finite de timp, deci ele

Scanned with OKEN Scanner

vor aproxima viteza instantanee ($dU/dt \simeq \Delta U/\Delta t$). Această aproximare va fi cu atît mai corectă cu cît intervalele de timp Δt, vor fi mai mici. Făcînd notaţia

$$U_0 = D \frac{k_u \cdot k_a}{k_a - k_u}$$

ecuaţia devine:

$$\frac{\Delta U}{\Delta t} = U_0(e^{-k_u t} - e^{-k_a \cdot t}) \qquad (101)$$

Reprezentînd grafic $\Delta U/\Delta t$ în fucţie de t vom obţine o curbă similară celei plasmatice (fig. 2.24), în care se pot recunoaşte aceleaşi porţiuni:

AB — predominanţa procesului de absorbţie
BC — " " de eliminare
CD — existenţa numai a procesului de eliminare
B — maximul curbei unde ($dA/dt = dQ/dt = dU/dt$).

În consecinţă, studiul acestei curbe de excreţie urinară se va face similar cu cel al curbei plasmatice.

În reprezentarea logaritmică, ultima porţiune devine liniară şi va fi definită de relaţia:

$$\log\left(\frac{\Delta U}{\Delta t}\right) = \log U_0 - \frac{k_u}{2{,}303} \cdot t \qquad (102)$$

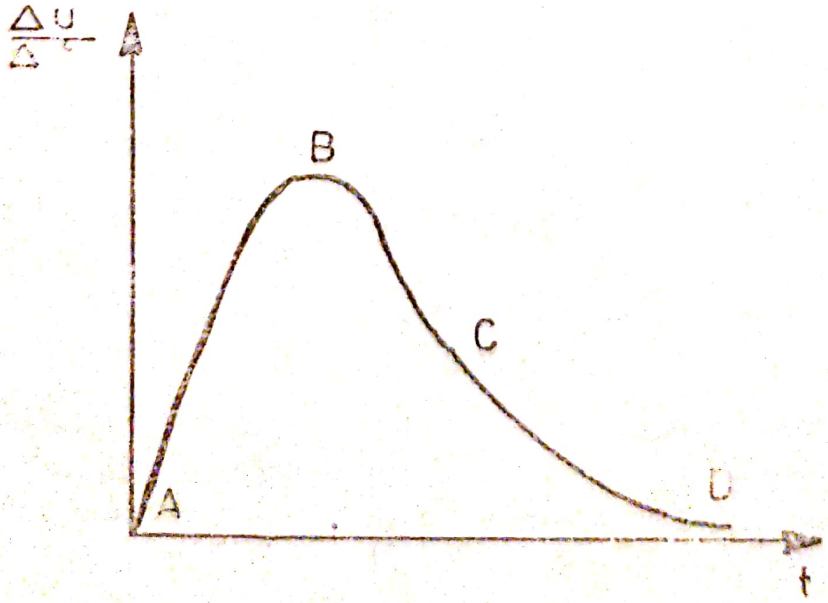


Fig. 2.24. Curba excreţiei urinare a unei substanţe medicamentoase (administrare extravasculară; model monocompartimentat).

Scanned with OKEN Scanner

Iar prin metoda rezidualelor se va obține o altă dreaptă, definită de relația:

$$\log\left(U_0 \cdot e^{-k_u \cdot t} - \frac{\Delta U}{\Delta t}\right) = \log U_0 - \frac{k_a}{2{,}303} \cdot t \qquad (103)$$

Din pantele celor două drepte vom putea deci calcula constantele aparente de eliminare, k_u, și absorbție, k_a (fig. 2.25).

Desigur că existența unui timp de latență, t_l, va face ca și aici interceptele celor două drepte să nu coincidă.

Aceste curbe ale excreției urinare pot servi și la determinarea timpului de înjumătățire biologică prin metoda cunoscută.

Cu toate avantajele care le prezintă, trasarea unor astfel de curbe directe, nu este folosită prea des din cauza dificultății recoltării de probe la intervale scurte și în special în prima perioadă de timp care urmează administrării medicamentului.

Mai des utilizată este metoda *curbei cumulative*. Integrînd ecuația (100) și rearanjînd termenii vom obține:

$$U = D \cdot k_a\left(\frac{1}{k_a} + \frac{e^{-k_u \cdot t}}{k_u - k_a} - \frac{k_u \cdot e^{-k_a \cdot t}}{k_a(k_u - k_a)}\right) \qquad (104)$$

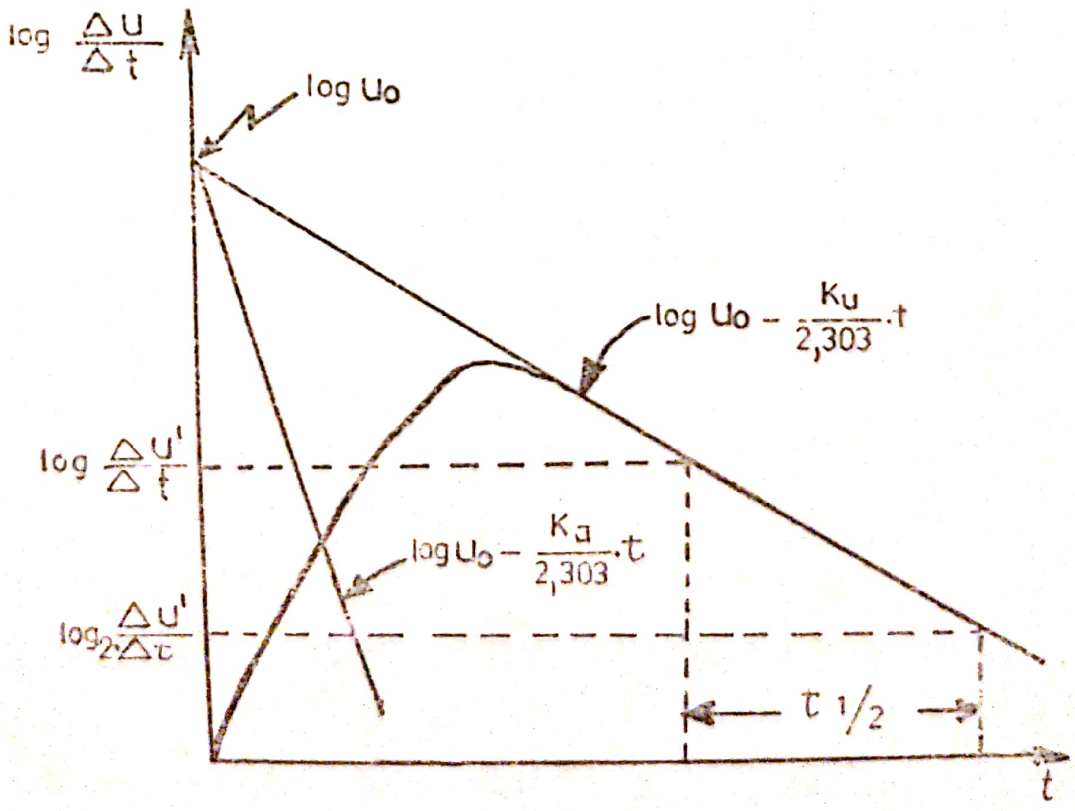


Fig. 2.25. **Determinarea constantelor farmacocinetice (k_a, k_u, $t_{1/2}$) din curba excreției urinare (administrare extravasculară; model monocompartimentat)**

Scanned with OKEN Scanner

ecuație ce descrie cantitatea de substanță medicamentoasă excretată la un moment dat, t. Dacă în ecuația (104) facem $t = \infty$ vom obține:

$$U_\infty = D \tag{105}$$

conform presupunerii inițiale că totalitatea substanței medicamentoase este eliminată pe cale urinară.

Dacă scădem fiecare membru al ecuației (104) din U_∞ obținem:

$$U_\infty - U = \frac{U_\infty}{k_a - k_u}\left(k_a \cdot e^{-k_u \cdot t} - k_u \cdot e^{-k_a \cdot t}\right) \tag{106}$$

tot o ecuație biexponențială a cărei reprezentare grafică ne va da o curbă similară cu cea anterioară (fig. 2.25).

Informațiile furnizate de această ecuație sînt similare cu cele obținute din curba directă a excreției urinare, avantajul fiind un protocol simplificat de prelevare a probelor. Trebuie menționat însă că, pentru a putea aplica metoda rezidualelor sînt absolut necesare date experimentale suficiente în prima perioadă de timp după administrare (porțiunea AB).

În cazul în care substanța medicamentoasă este eliminată din organism și prin alte căi decît cea urinară, constanta de viteză a excreției urinare nu va mai fi egală cu constanta globală de eliminare, $k_u \neq k_{el}$, iar ecuația (106) va fi:

$$U_\infty - U = \frac{U_\infty}{k_a - k_{el}}\left(k_a \cdot e^{-k_{el} \cdot t} - k_{el} \cdot e^{-k_a \cdot t}\right) \tag{107}$$

unde

$$U_\infty = \frac{k_u \cdot D}{k_{el}}. \tag{108}$$

2.3. MODELUL FARMACOCINETIC BICOMPARTIMENTAT

Considerarea intregului organism ca un singur compartiment omogen este, așa cum s-a mai arătat, o simplificare drastică. Din această cauză puține sînt substanțele medicamentoase care respectă un astfel de model farmacocinetic. Este mult mai logic

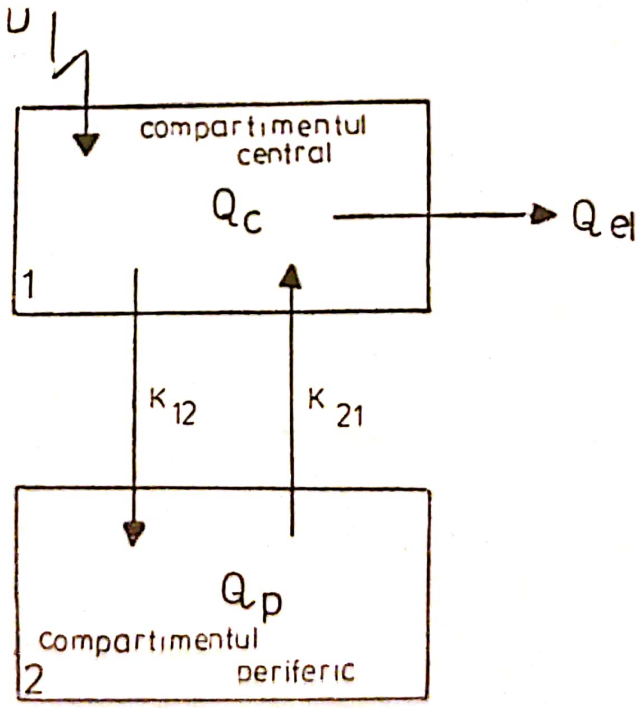
Scanned with OKEN Scanner

să se presupună că organismul animal se comportă faţă de substanţele medicamentoase în mod neunitar şi anume, el conţine sisteme care au o constituţie în general apoasă şi altele cu o constituţie în general lipidică.

De aici s-a născut ideea bicompartimentării, adică organismul poate fi imaginat în comportarea sa faţă de unele substanţe medicamentoase ca fiind o asociere de două compartimente între care substanţa medicamentoasă se repartizează pînă la stabilirea unui echilibru. Unul din compartimente este considerat a fi format din plasma sanguină, apa interstiţială şi din fracţiunea apoasă a ţesuturilor bine irigate, iar celălalt din fracţiunea apoasă a ţesuturilor profunde (mai slab irigate) musculoase, cutanate, adipoase cît şi din măduva osoasă.

2.3.1. ADMINISTRARE INTRAVENOASĂ RAPIDĂ

Considerînd cazul administrării i.v. rapide a unei doze unice se poate imagina următoarea schemă:



unde

Q_c este cantitatea de substanţă medicamnetoasă în compartimentul central

Q_p este cantitatea de substanţă medicamentoasă în compartimentul periferic

k_{12} este constanta de transfer a substanţei medicamentoase din compartimentul central în cel periferic

Scanned with OKEN Scanner

k_{21} este constanta de revenire a substanței medicamentoase din compartimentul periferic în cel central

k_{el} este constanta de eliminare

Q_{el} este cantitatea de substanță medicamentoasă eliminată.

Deoarece valorile experimentale nu pot fi exprimate decît în termeni de concentrație (necunoscîndu-se volumele de distribuție), vom deduce relațiile pentru parametrul concentrație.

Diminuarea concentrației de substanță medicamentoasă în compartimentul central este dată, așa cum se poate observa din schemă, de pierderea de substanță medicamentoasă în urma distribuției în compartimentul periferic, pierderea de substanță medicamentoasă prin eliminare și cîștigul de substanță medicamentoasă datorat revenirii din compartimentul periferic:

$$\frac{dC}{dt} = -k_{12} \cdot C - k_{13} \cdot C + k_{21} \cdot P \qquad (109)$$

unde

C este concentrația substanței medicamentoase în compartimentul central

P este concentrația substanței medicamentoase în compartimentul periferic.

Concentrația substanței medicamentoase în compartimentul central la un moment dat se va obține prin integrarea ecuației (109) după ce vom defini pe P în funcție de C. În urma integrării se obține o relație biexponențială:

$$C = A_0 \cdot e^{-\alpha \cdot t} + B_0 \cdot e^{-\beta \cdot t} \qquad (110)$$

unde α, β, A_0 și B_0 sînt niște constante definite de relațiile:

$$\alpha + \beta = k_{12} + k_{21} + k_{el} \qquad (111)$$

$$\alpha \cdot \beta = k_{el} \cdot k_{21}$$

$$A_0 = \frac{D}{V_c} \cdot \frac{\alpha - k_{21}}{\alpha - \beta} \qquad (112)$$

$$B_0 = \frac{D}{V_c} \cdot \frac{k_{21} - \beta}{\alpha - \beta}$$

Folosind apoi relația (92), valabilă și în acest caz, ținînd cont că $A_\infty / V_d = C_0$ și efectuînd integrarea $\int_0^\infty C \cdot dt$, obținem:

$$\frac{C_0}{k_{el}} = \frac{A_0}{\alpha} + \frac{B_0}{\beta} \qquad (113)$$

Aceste relații ne permit evaluarea constantelor farmacocinetice:

Scanned with OKEN Scanner

Astfel din ecuaţia (113) putem scoate constanta de eliminare:

$$k_{el} = \frac{C_0 \cdot \alpha \cdot \beta}{A_0 \cdot \beta + B_0 \cdot \alpha} \tag{114}$$

Înlocuind în ecuaţia (111 bis) pe k_{el} cu valoarea astfel obţinută vom avea

$$k_{21} = \frac{A_0 \cdot \beta + B_0 \cdot \alpha}{C_0} \tag{115}$$

Conform ecuaţiei (110), cînd $t = 0$:

$$C_0 = A_0 + B_0 \tag{116}$$

Iar din ecuaţia (111), cunoscînd expresiile pentru k_{el} şi k_{21} şi expresia pentru C_0, vom obţine:

$$k_{12} = \frac{A_0 \cdot B_0(\alpha - \beta)^2}{C_0(A_0 \cdot \beta + B_0 \cdot \alpha)} \tag{117}$$

Problema care se pune în continuare este obţinerea valorilor numerice ale constantelor α, β, A_0 şi B_0. Acest lucru se realizează folosind datele experimentale. Reprezentînd grafic C în funcţie de timp vom obţine o curbă biexponenţială (fig. 2.26).

În reprezentarea logaritmică ($\log C$ în funcţie de t), ultima porţiune va deveni o dreaptă, a cărei ecuaţie va fi:

$$\log B = \log B_0 - \frac{\beta}{2{,}303} \cdot t \tag{118}$$

cu panta egală cu $-\beta/2{,}303$ şi interceptul la ordonată egal cu $\log B_0$.

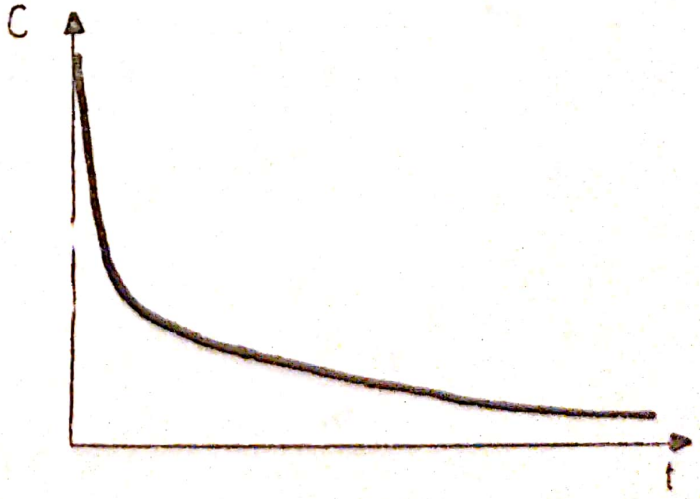


Fig. 2.26. Curba concentraţiilor plasmatice-timp în cazul unei substanţe medicamentoase administrate i.v. (model bicompartimentat).

Scanned with OKEN Scanner

Folosind metoda rezidualelor se poate obține încă o dreaptă dată de ecuația:

$$\log (B - C) = \log A_0 - \frac{\alpha}{2{,}303} \cdot t$$

$$y = a + b \cdot x \qquad (119)$$

Această dreaptă ne permite evaluarea constantelor α și A_0 (fig. 2.27)

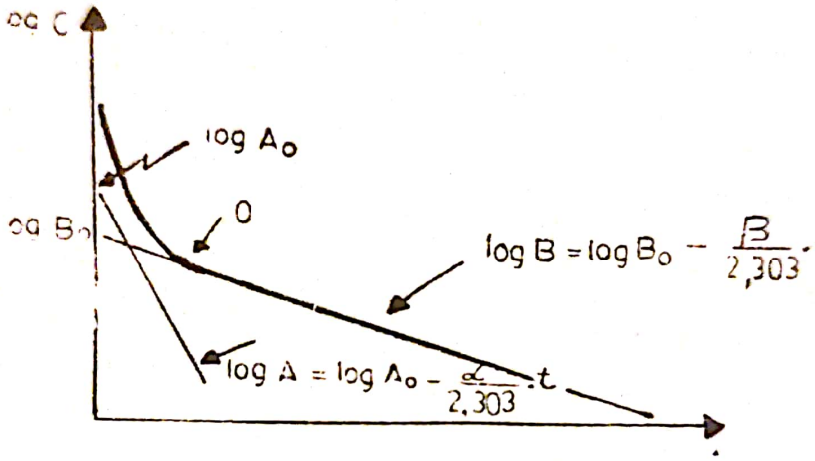


Fig. 2.27. **Determinarea constantelor farmacocinetice (α, A_0, β, B_0) prin metoda rezidualelor, din concentrațiile plasmatice (administrare i.v.; model bicompartimentat).**

Punctul 0 indică momentul în care s-a realizat echilibrul de distribuție între cele două compartimente.

Pe lîngă constantele farmacocinetice de eliminare și distribuție tot din acest grafic se poate determina și timpul de înjumătățire biologică a substanței medicamentoase. Acesta se poate obține grafic cu metoda prezentată anterior sau cu relația:

$$t_{1/2} = \frac{0{,}693}{\beta} \qquad (120)$$

S-ar putea să pară surprinzător faptul că în relația anterioară (120) am folosit constanta β și nu k_{el}. Motivarea stă în semnificația mai amplă a constantei β; pe cînd k_{el} exprimă doar eliminarea substanței medicamentoase din compartimentul central, β reflectă eliminarea substanței medicamentoase din întreg organismul, această ultimă constantă fiind o funcție atît de k_{el} cît și de k_{12} și k_{21}.

Scanned with OKEN Scanner

Pentru a confirma cele expuse să explicităm constanta β, folosindu-ne de relaţiile (111) şi (112).

Din relaţia (112) scoatem pe α:

$$\alpha = \frac{k_{el} \cdot k_{21}}{\beta} \tag{121}$$

şi o înlocuim în (111):

$$\frac{k_{el} \cdot k_{21}}{\beta} + \beta = k_{12} + k_{21} + k_{el} \tag{122}$$

multiplicînd relaţia (122) cu β şi aranjînd termenii vom obţine o ecuaţie de gradul II în β:

$$\beta^2 - (k_{12} + k_{21} + k_{el})\beta + k_{21}k_{el} = 0$$
$$x^2 + b \cdot x + C = 0$$

Soluţiile unei astfel de ecuaţii sînt de forma

$$x_{1,2} = \frac{-b \pm \sqrt{b^2 - 4c}}{2} \tag{123}$$

Deci

$$\beta = \frac{(k_{12} + k_{21} + k_{el}) - \sqrt{(k_{12} + k_{21} + k_{el})^2 - 4k_{12}k_{el}}}{2} \tag{124}$$

În mod similar pentru α se va obţine:

$$\alpha = \frac{(k_{12} + k_{21} + k_{el}) + \sqrt{(k_{12} + k_{21} + k_{el})^2 - 4k_{12}k_{el}}}{2} \tag{125}$$

Singura diferenţă constă în semnul dinaintea radicalului; pentru β este minus în ideea că $\alpha > \beta$.

Se poate observa uşor că în relaţia de definiţie a lui β intră atît k_{el} cît şi cele două constante de distribuţie k_{12} şi k_{21}.

Volumele de distribuţie sînt alţi parametri famacocinetici importanţi care se pot calcula dintr-un experiment cu administrare de doză unică intravenos. Reamintim că aceste volume nu au, în cele mai multe cazuri, o semnificaţie reală, ci sînt doar *valori aparente*, nişte constante de proporţionalitate care permit stabilirea relaţiei dintre concentraţia şi cantitatea de substanţă medicamentoasă.

Scanned with OKEN Scanner

În cazul modelului bicompartimentat vom avea un *volum al compartimentului central* (V_c), un *volum al compartimentului periferic* (V_p) și suma lor va fi desigur *volumul total de distribuție* (V_d).

Din definiția acestor volume putem deduce relația pentru V_c:

$$V_c = \frac{Q_c}{C} \tag{126}$$

Pentru calculul valorii lui, se transpune ecuația (126) la timpul inițial, $t = 0$.

$$V_c = \frac{D}{C_0} \tag{127}$$

unde D = doza administrată i.v. și C_0 concentrația plasmatică la $t = 0$.

Pentru calcularea *volumului total de distribuție* (V_d) s-au propus mai multe metode.

Conceptul de *volum de distribuție în starea de echilibru staționar* (steady state), $(V_d)_{ss}$ a fost introdus de către Riggs (1963) și se bazează pe calculul acestui parametru, considerînd momentul în care cantitatea de substanță medicamentoasă în compartimentul periferic atinge nivelul său maxim. În acel moment, schimbul net de substanță medicamentoasă între cele două compartimente se reduce la zero:

$$-\frac{dQ_c}{dt} = \frac{dQ_p}{dt} = 0 \tag{128}$$

Cu alte cuvinte, cantitatea de substanță medicamentoasă care părăsește compartimentul central la un moment dat ($k_{12} \cdot Q_c$) va fi egală cu cantitatea care revine din compartimentul periferic ($k_{21} \cdot Q_p$):

$$k_{12} Q_c = k_{21} \cdot Q_p \tag{129}$$

dar

$$Q_c = V_c \cdot C \tag{130}$$

deci

$$k_{12} \cdot C \cdot V_c = k_{21} \cdot Q_p$$

sau

$$\frac{Q_p}{C} = V_c \frac{k_{12}}{k_{21}} \tag{131}$$

Scanned with OKEN Scanner

Dacă substanța medicamentoasă considerată nu este reținută preferențial în compartimentul periferic, rezultă că la echilibru (stare staționară), raportul celor două concentrații C și P, va fi aproape de unitate, deci $C \simeq P$.

Acceptînd această egalitate se deduce că:

$$\frac{Q_p}{C} = \frac{Q_p}{P} = V_p$$

adică

$$V_p = V_c \frac{k_{12}}{k_{21}} \tag{132}$$

unde V_p este volumul de distribuție al substanței medicamentoase în compartimentul periferic.

Dar conform definiției, volumul total este suma celor două volume:

$$(V_d)_{ss} = V_c + V_p$$

sau

$$(V_d)_{ss} = V_c + V_c \frac{k_{12}}{k_{21}}$$

adică

$$\boxed{(V_d)_{ss} = V_c \frac{k_{21} + k_{12}}{k_{21}}} \tag{133}$$

Riegelman (1968) propune calcularea volumului de distribuție prin *metoda extrapolării* $(V_d)_{ex}$. El folosește conceptul general al volumului de distribuție din modelul monocompartimentat, $V_d = D/C_0$, și recomandă relația:

$$\boxed{(V_d)_{ex} = \frac{D}{B_0}} \tag{134}$$

Același autor împreună cu colaboratorii au descris procedeul de calcul al *volumului de distribuție în funcție de aria de sub curbă* $(V_d)_{aria}$.

Scanned with OKEN Scanner

Dost (1953) a arătat că aria cuprinsă sub curba concentrației plasmatice în cazul administrării i.v. este definită de relația:

$$aria = \frac{C_0}{k_{el}} \tag{135}$$

Deducția relației (135) se poate face ușor:

$$aria = \int_0^\infty C \cdot dt = \int_0^\infty C_0 \cdot e^{-k_{el} \cdot t} \cdot dt = - \frac{C_0 \cdot e^{-k_{el} \cdot t}}{k_{el}} \Bigg|_0^\infty = \frac{C_0}{k_{el}}$$

Aria este un parametru farmacocinetic des utilizat. Metodele de evaluare vor fi tratate ulterior (cap. 5).

În cazul propus de Dost, și anume al aproximării modelului bicompartimentat printr-unul monocompartimentat: $C_0 \simeq B_0$ și $k_{el} \simeq \beta$, deci

$$aria = \frac{B_0}{\beta}$$

de unde

$$B_0 = \beta \cdot aria = \frac{D}{(V_d)_{aria}}$$

iar volumul

$$\boxed{(V_d)_{aria} = \frac{D}{\beta \cdot aria}} \tag{136}$$

O semnificație și valoare identică are și *volumul de distribuție în faza beta* $(V_d)_\beta$, introdus de Gibaldi (1969). El utilizează relația lui Dost, (136), în care înlocuiește aria cu expresia ei din (135), obținînd:

$$(V_d)_\beta = \frac{D \cdot k_{el}}{\beta \cdot C_0} \tag{137}$$

sau înlocuind doza din ecuația (127)

$$(V_d)_\beta = \frac{C_0 \cdot V_c \cdot k_{el}}{\beta \cdot C_0}$$

adică

$$\boxed{(V_d)_\beta = V_c \frac{k_{el}}{\beta}} \tag{138}$$

Scanned with OKEN Scanner

Desigur că folosind diferitele relaţii propuse se vor obţine valori diferite pentru volumul de distribuţie, din această cauză trebuie menţionată metoda utilizată, iar aceasta din urmă aleasă în funcţie de scopul urmărit.

Volumul compartimentului periferic se va putea calcula conform relaţiei (132) sau făcînd diferenţa dintre volumul total şi cel al compartimentului central:

$$(V_p)_{ex} = (V_d)_{ex} - V_c$$

$$(V_p)_{aria} = (V_d)_{aria} - V_c \qquad (139)$$

$$(V_p)_{\beta} = (V_d)_{\beta} - V_c$$

În funcţie de *raportul existent între constantele de distribuţie* se pot trage concluzii asupra distribuţiei substanţei medicamentoase între compartimente, respectiv asupra mărimii relative a volumelor *aparente* ale acestora.

Dacă $\frac{k_{12}}{k_{21}} \lll 1$, atunci substanţa medicamentoasă se va răspîndi practic doar în compartimentul central, cu alte cuvinte va urma farmacocinetica unui model monocompartimentat.

Dacă $\frac{k_{12}}{k_{21}} < 1$ atunci $V_c \geqslant V_p$, adică substanţa medicamentoasă trece într-o cantitate mai mică în compartimentul periferic (V_p are o valoare mică), echilibrul dintre cele două compartimente atingîndu-se repede (indicat cu săgeata) (Fig. 2.28).

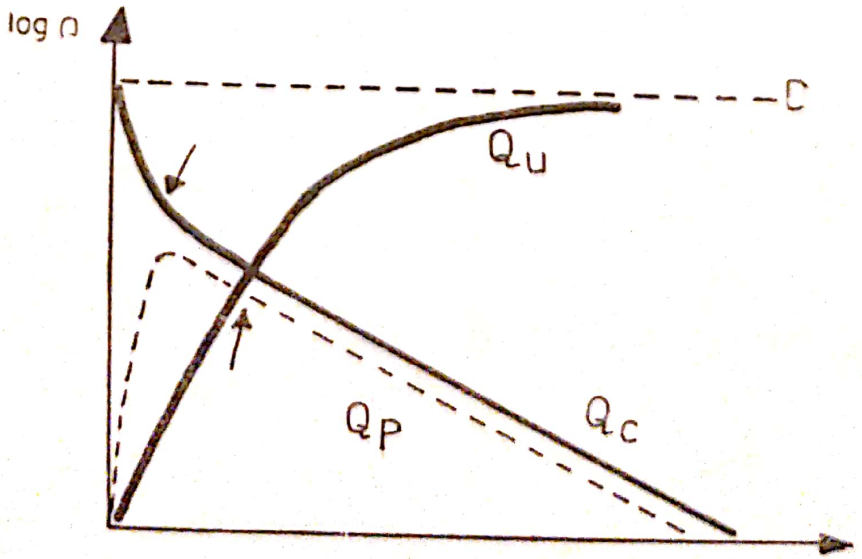


Fig. 2.28. Evoluţia în organism a unei substanţe medicamentoase care se distribuie preferenţial în compartimentul central (administrare i.v.)

Scanned with OKEN Scanner

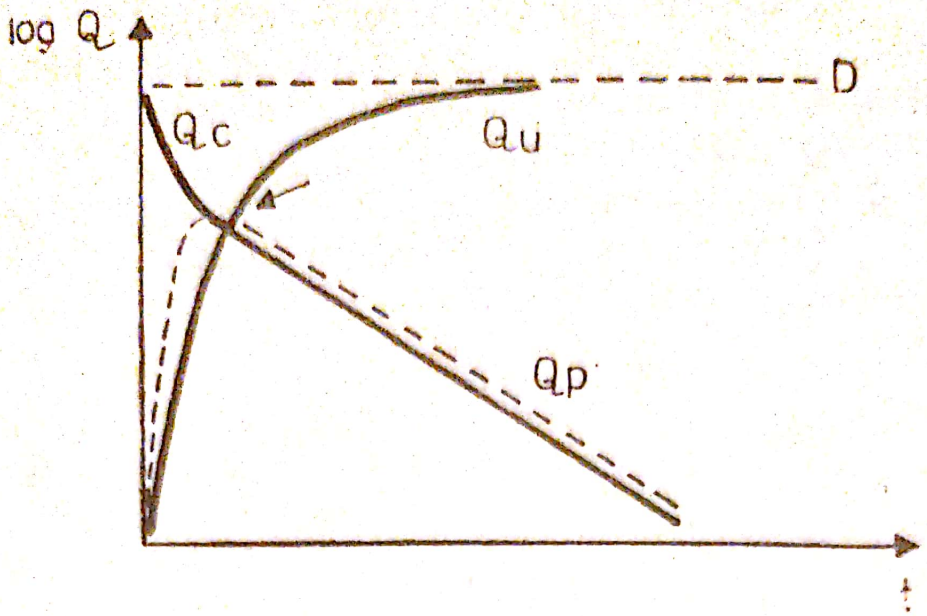


Fig. 2.29. Evoluţia în organism a unei substanţe medicamentoase cu distribuţie similară în cele două compartimente (administrare i.v.)

Dacă $\frac{k_{12}}{k_{21}} \approx 1$ atunci $V_c \ll V_p$ adică substanţa medicamentoasă se distribuie în mare parte în apa intracelulară profundă sau este reţinută un timp mai îndelungat în depozitele neapoase (fig. 2.29).

Iar dacă $k_{12}/k_{21} > .1$ atunci $V_c \ll V_p$, ceea ce indică faptul că substanţa medicamentoasă este răspîndită în toată apa intracelulară profundă sau în mare parte din ea şi că este reţinută în depozitele neapoase (fig. 2.30).

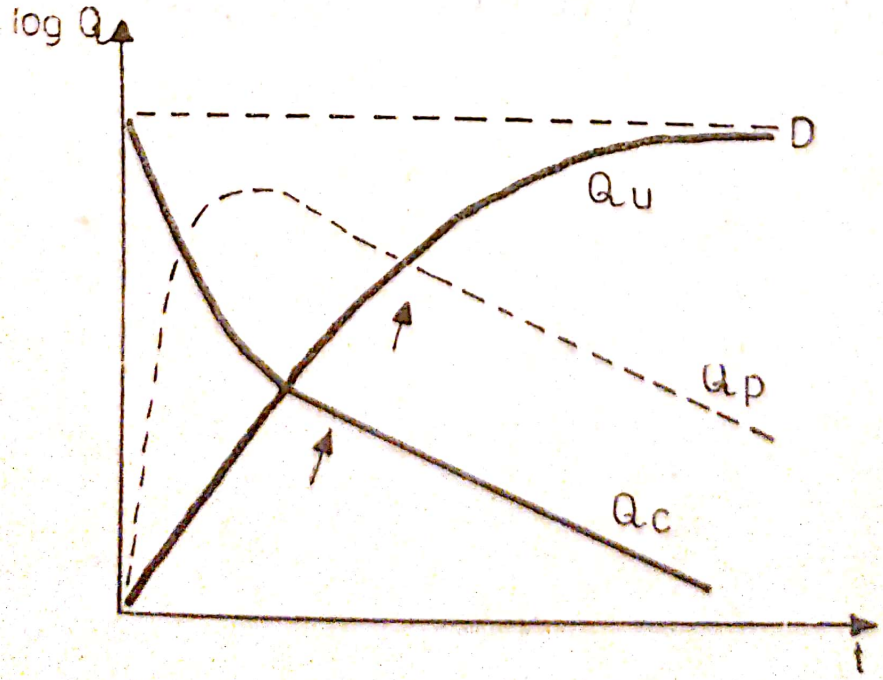


Fig. 2.30. Evoluţia în organism a unei substanţe medicamentoase care se distribuie preferenţial în compartimentul periferic (administrare i.v.).

Scanned with OKEN Scanner

În afara raportului (k_{12}/k_{21}) discutat anterior, un rol important are și valoarea raportului k_{12}/k_{el}.

Astfel dacă k_{el} este mult mai mare decît k_{12} (chiar în situația în care $k_{12}/k_{21} > 1$), substanța medicamentoasă va urma farmacocinetica modelului monocompartimentat. Aceasta deoarece ea se elimină rapid din organism (metabolizare, excreție urinară etc.), cu o viteză mai mare decît cea a repartizării în compartimentul periferic ($k_{el} \gg k_{12}$), cu alte cuvinte nu ajunge să treacă în compartimentul periferic și este deja eliminată din plasmă.

În cazul în care diferența dintre cele două constante nu este așa de mare ($k_{el} > k_{12}$), atunci substanța medicamentoasă va prezenta o farmacocinetică caracteristică modelului bicompartimentat. Trebuie menționat însă că graficul variației concentrației în funcție de timp va fi diferit de cel scontat pe baza raportului k_{12}/k_{21} și anume va fi asemănător cazului prezentat imediat anterior. Astfel pentru cazul $k_{12}/k_{21} > 1$ și $k_{el} > k_{12}$ va corespunde Fig. 2.28 deci cea pentru cazul $k_{12}/k_{21} \approx 1$.

Cantitatea de substanță medicamentoasă în diferitele compartimente se va putea calcula odată ce am determinat constantele farmacocinetice.

În *compartimentul central*, cantitatea de substanță medicamentoasă va fi egală cu

$$Q_c = C \cdot V_c$$

dar înlocuind volumul din relația (127) obținem

$$\boxed{Q_c = D \frac{C}{C_0}} \qquad (140)$$

Se poate observa ușor că raportul C/C_0 este tocmai fracțiunea din doză care se găsește în compartimentul central:

$$\frac{Q_c}{D} = \frac{C}{C_0} \qquad (141)$$

Cantitatea de substanță medicamentoasă eliminată se va obține plecînd de la expresia cinetică:

$$\frac{dQ_{el}}{dt} = k_{el} \cdot Q_c \qquad (142)$$

sau

$$\frac{dQ_{el}}{dt} = k_{el} \cdot V_c \cdot C \qquad (143)$$

Scanned with OKEN Scanner

Cantitatea de substanță medicamentoasă eliminată la un moment dat t se va obține integrînd ecuația (143) între limitele 0 și Q_{el}, respectiv 0 și t:

$$Q_{el} = k_{el} \cdot V_c \cdot \int_0^t C \cdot dt \tag{144}$$

Dar $V_c = D/C_0$ și $k_{el} = C_0 / \int_0^\infty C \cdot dt$, deci:

$$Q_{el} = \frac{C_0}{\int_0^\infty C \cdot dt} \cdot \frac{D}{C_0} \cdot \int_0^t C \cdot dt$$

adică

$$\boxed{Q_{el} = \frac{\int_0^t C \cdot dt}{\int_0^\infty C \cdot dt} \cdot D} \tag{145}$$

și în această relație, raportul celor două integrale exprimă tocmai fracțiunea din doză care a fost eliminată.

Doza de substanță medicamentoasă administrată va fi egală cu suma:

$$D = Q_c + Q_p + Q_{el} \tag{146}$$

Din această relație se poate obține *cantitatea de substanță medicamentoasă din compartimentul periferic.*

$$Q_p = D - Q_{el} - Q_c$$

sau folosind relațiile (140) și (145)

$$Q_p = D - D\frac{\int_0^t C \cdot dt}{\int_0^\infty C \cdot dt} - D\frac{C}{C_0}$$

Scanned with OKEN Scanner

sau

$$Q_p = D\left(1 - \frac{\int_0^t C \cdot dt}{\int_0^\infty C \cdot dt} - \frac{C}{C_0}\right) \qquad (147)$$

Paranteza exprimă fracţia din doza administrată care se găseşte în compartimentul periferic la un moment dat, t.

Excreţia urinară poate constitui un mijloc de studiu al farmacocineticii unei substanţe medicamentoase, în mod similar modelului monocompartimentat.

Eliminarea substanţei medicamentoase din organism decurge atît pe cale urinară cît şi prin alte căi extrarenale, deci

$$k_{el} = k_u + k_e \qquad (148)$$

unde

k_u este constanta de viteză a excreţiei urinare
k_e este suma tuturor celorlalte constante aparente de eliminare pe căi extrarenale.

În acest caz, viteza de excreţie a substanţei medicamentoase nemodificate poate fi definită de relaţia:

$$\frac{dU}{dt} = k_u \cdot Q_c \qquad (149)$$

în accepţiunea că eliminarea se face din compartimentul central.

Valoarea lui Q_c poate fi dedusă din relaţiile:

$$Q_c = V_c \cdot C$$

$$C = A \cdot e^{-\alpha t} + B \cdot e^{-\beta t}$$

de unde:

$$Q_c = V_C(A \cdot e^{-\alpha t} + B \cdot e^{-\beta t})$$

sau înlocuind relaţia (149)

$$\frac{dU}{dt} = k_u \cdot V_c(A \cdot e^{-\alpha t} + B \cdot e^{-\beta t}) \qquad (150)$$

Scanned with OKEN Scanner

sau trecînd de la intervalele de timp infinit de mici la intervale finite și făcînd substituțiile:

$$k_u \cdot V_c \cdot A = A'$$
$$k_u \cdot V_c \cdot B = B' \qquad (151)$$

obținem

$$\boxed{\frac{\Delta U}{\Delta t} = A' \cdot e^{-\alpha t} + B' \cdot e^{-\beta t}} \qquad (152)$$

deci tot o ecuație biexponențială asemănătoare ca formă curbei concentrațiilor plasmatice.

Reprezentarea grafică a $\log (\Delta U/\Delta t)$ în funcție de t va da curba directă a excreției urinare asemănătoare fig. 2.24, cu porțiunea terminală liniară, avînd panta egală cu $-\beta/2{,}303$ și interceptul la ordonată $\log B'$. Aplicînd metoda rezidualelor, se va obține o nouă dreaptă cu panta $-\alpha/2{,}303$ și interceptul la ordonată $\log A'$.

Constantele complexe de viteză α și β sînt identice cu cele din ecuația concentrației plasmatice (124; 125) iar:

$$A' = \frac{k_u \cdot D(\alpha - k_{21})}{\alpha - \beta} \qquad (153)$$

și

$$B' = \frac{k_u D(k_{21} - \beta)}{\alpha - \beta} \qquad (154)$$

Suma acestor două constante se poate obține ușor:

$$A' + B' = k_u \cdot D$$

de unde putem scoate constanta excreției urinare:

$$\boxed{k_u = \frac{A' + B'}{D}} \qquad (155)$$

Cunoscînd k_{el} din date plasmatice și k_u din date urinare se poate obține ușor, conform relației (148), k_e, suma constantelor de eliminare a substanței medicamentoase pe alte căi (metabolizare, exudație etc.)

Scanned with OKEN Scanner

Celelalte constante farmacocinetice se pot obține ușor prin relații asemănătoare celor expuse la studiul datelor plasmatice:

$$k_{21} = \frac{A'\beta + B'\alpha}{A' + B'} \tag{156}$$

$$k_{el} = \frac{\alpha \cdot \beta}{k_{21}} \tag{157}$$

$$k_{12} = \alpha + \beta - k_{21} - k_{el} \tag{158}$$

În vederea unui studiu farmacocinetic, utilizînd *curba cumulativă*, se deduce relația:

$$U_\infty - U = A'' \cdot e^{-\alpha t} + B'' \cdot e^{-\beta t} \tag{159}$$

în care α și β au exact aceeași valoare ca mai sus, iar:

$$A'' = U^\infty \frac{k_{el} - \beta}{\alpha - \beta} \tag{160}$$

și

$$B'' = U^\infty \frac{\alpha - k_{el}}{\alpha - \beta} \tag{161}$$

Ecuația (159) este tot o ecuație biexponențială și tratarea ei pentru determinarea valorii constantelor α, β, A'' și B'' se va face în modul deja prezentat. Odată determinate aceste valori constantele farmacocinetice propriu-zise se vor obține ușor:

$$k_{el} = \frac{A''\alpha + B''\beta}{A'' + B''} \tag{162}$$

$$k_{21} = \frac{\alpha \cdot \beta}{k_{el}} \tag{163}$$

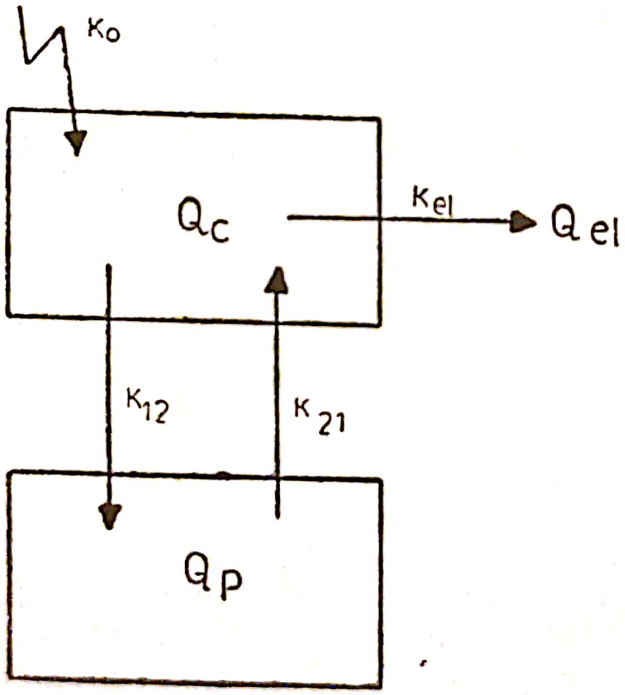
$$k_{12} = \alpha + \beta - k_{21} - k_{el} \tag{164}$$

Scanned with OKEN Scanner

În general, studiul farmacocinetic al unei substanțe medicamentoase din datele excreției urinare este oarecum limitat, deoarece colectarea probelor urinare trebuie făcută cu o frecvență suficient de mare (uneori imposibilă practic) care să permită caracterizarea fazei de distribuție (partea concavă a curbei logaritmice). Problema devine și mai dificilă dacă substanța medicamentoasă studiată nu prezintă o tendință de distribuție suficient de pronunțată ($k_{12}/k_{21} \leqslant 1$). Din această cauză sînt de preferat datele plasmatice.

2.3.2. PERFUZAREA INTRAVENOASĂ

În cazul administrării unei substanțe medicamentoase sub formă de perfuzie intravenoasă, ea pătrunde direct în compartimentul central cu o viteză constantă, exprimată de constanta cinetică de ordinul zero, k_0



Variația cantității de substanță medicamentoasă în compartimentul central va fi dată de relația :

$$\frac{dQ_c}{dt} = k_0 - k_{12}Q_c - k_{el}Q_c + k_{21}Q_p \qquad (165)$$

deci această variație este dată de creșterea datorită perfuziei (k_0) și revenirea din compartimentul periferic ($k_{21} \cdot Q_p$), iar, pe de altă parte, de pierderea prin eliminare ($-k_{el} \cdot Q_c$) și prin distribuție în compartimentul periferic ($-k_{12} \cdot Q_c$).

Scanned with OKEN Scanner

Plecînd de la această ecuaţie, se va obţine relaţia care exprimă concentraţia substanţei medicamentoase în *compartimentul central* la un moment dat, t.

$$C = \frac{k_0}{V_c \cdot k_{el}} \left(1 + \frac{\beta - k_{el}}{\alpha - \beta} \cdot e^{-\alpha \cdot t} + \frac{k_{el} - \alpha}{\alpha - \beta} \cdot e^{-\beta \cdot t}\right) \qquad (166)$$

Ecuaţia (166) descrie creşterea concentraţiei substanţei medicamentoase cu timpul, avînd ca punct de plecare momentul începerii perfuziei. Concentraţia plasmatică creşte, tinzînd către o valoare constantă, moment în care viteza de eliminare va egala viteza de perfuzie. În acel moment, se instalează starea staţionară, iar concentraţia plasmatică în starea staţionară, C_{ss}, se poate afla din ecuaţia (166) impunînd condiţia $t \to \infty$ (termenii $e^{-\alpha \cdot t}$ şi $e^{-\beta \cdot t}$ vor deveni zero) :

$$C_{ss} = \frac{k_0}{V_c \cdot k_{el}} \qquad (167)$$

Relaţia (167) este asemănătoare cu cea obţinută în cazul modelului monocompartimentat şi ea ne arată că ***nivelul concentraţiei maxime depinde doar de viteza de perfuzie***, restul parametrilor fiind constanţi pentru un caz dat.

Atingerea platoului necesită un anumit timp. Astfel, dacă se execută perfuzia i.v. pe o perioadă de timp egală cu de 4 ori viaţa medie biologică a substanţei medicamentoase cercetate, concentraţia plasmatică va fi aproximativ 90% din C_{ss}, iar dacă intervalul de timp este egal cu de 7 ori $t_{1/2}$, concentraţia plasmatică va fi aproximativ 99% din C_{ss} (fig. 2.31).

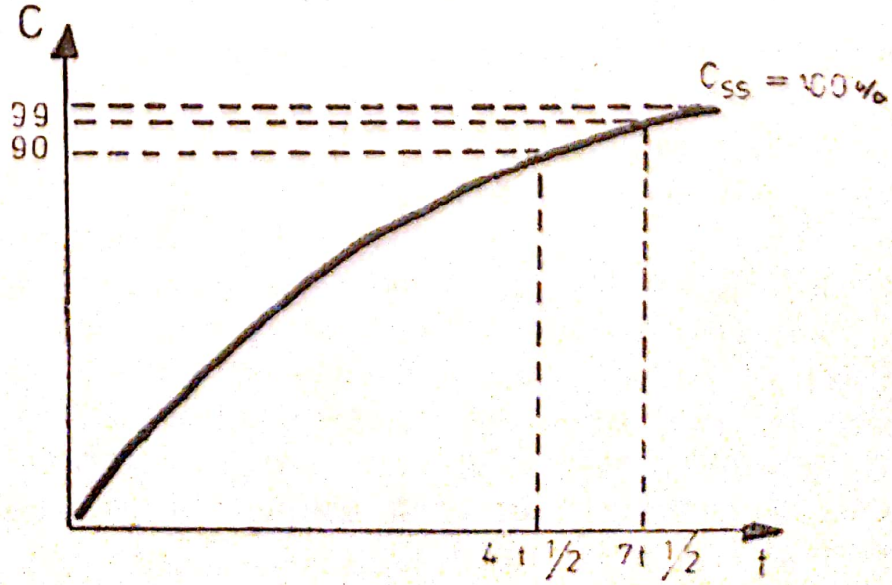


Fig. 2.31. Durata necesară obţinerii concentraţiei plasmatice maxime în perfuzarea i.v., în funcţie de timpul de înjumătăţire biologică.

În momentul în care perfuzia este întreruptă, concentrația plasmatică a substanței medicamentoase va începe să scadă, alura curbei fiind întrutotul asemănătoare cazului administrării i.v. Relația care exprimă concentrația plasmatică a substanței medicamentoase după încetarea perfuziei se obține înlocuind în soluția modelului bicompartimentat, ecuația (110) dezvoltată, pe $C_0 = D/V_c$, cu valoarea lui C dată de ecuația (166) pentru $t = T$ (timpul la care a încetat perfuzia):

$$C = \frac{k_0(k_{21} - \alpha)(e^{-\alpha \cdot T} - 1)}{V_c \cdot \alpha(\alpha - \beta)} \cdot e^{-\alpha \cdot t'} + \frac{k_0(\beta - k_{21})(e^{-\beta \cdot T} - 1)}{V_c \cdot \beta(\alpha - \beta)} \cdot e^{-\beta \cdot t'} \tag{168}$$

Relație ce poate fi adusă sub forma:

$$C = R \cdot e^{-\alpha t'} + S \cdot e^{-\beta t'} \tag{169}$$

deci tot o curbă biexponențială asemănătoare cu ecuația (110).

În relația (169)

$$R = \frac{k_0(k_{21} - \alpha)(e^{-\alpha T} - 1)}{V_c \alpha(\alpha - \beta)}$$

$$S = \frac{k_0(\beta - k_{21})(e^{-\beta T} - 1)}{V_c \beta(\alpha - \beta)}$$

T este timpul la care s-a întrerupt perfuzia

t' este timpul măsurat începînd cu momentul T

Constantele α, β, R și S pot fi determinate din această curbă descendentă după procedeul descris în cazul administrării intravenoase a unei doze unice (fig. 2.32).

Odată obținute aceste constante se pot calcula restul parametrilor farmacocineticii V_c, k_{21}, k_{12}, k_{el}.

Această tehnică de studiu farmacocinetic este des utilizată, în special în cazul substanței medicamentoase cu solubilitate mică sau care în doze ridicate ar putea duce la reacții farmacodinamice adverse. În astfel de situații se impune introducerea substanței medicamentoase sub formă de perfuzie intravenoasă.

Posibilitatea de a discerne caracteristica de bicompartimentat (faza de distribuție) pentru o substanță medicamentoasă este în general mai mică în cazul administrării sub formă de perfuzie. Acest lucru este cu atît mai dificil la substanțele medicamentoase care nu prezintă în mod proeminent faza de distribuție (partea concavă a graficului).

Scanned with OKEN Scanner

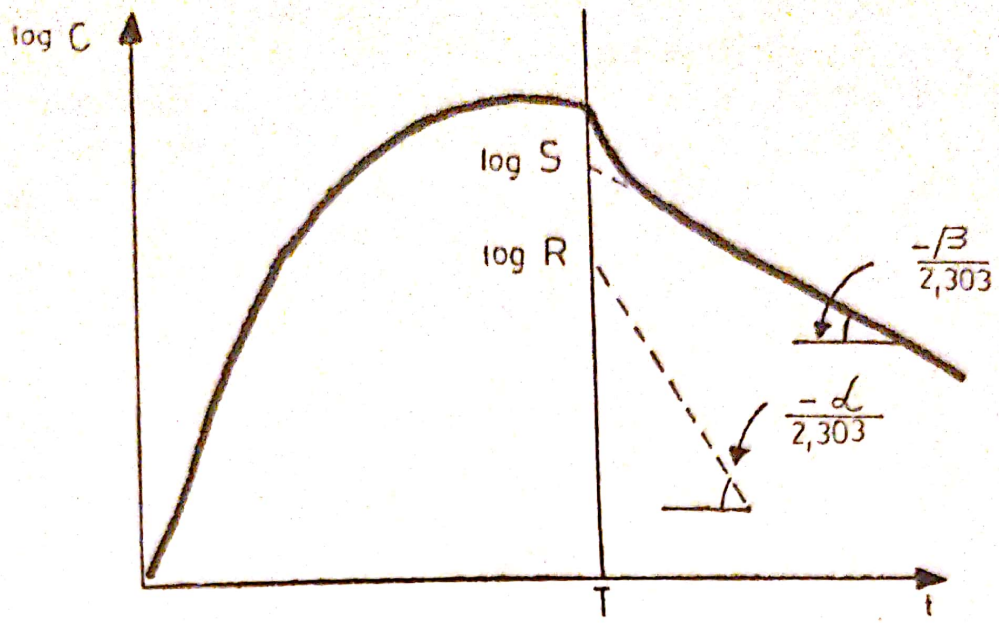
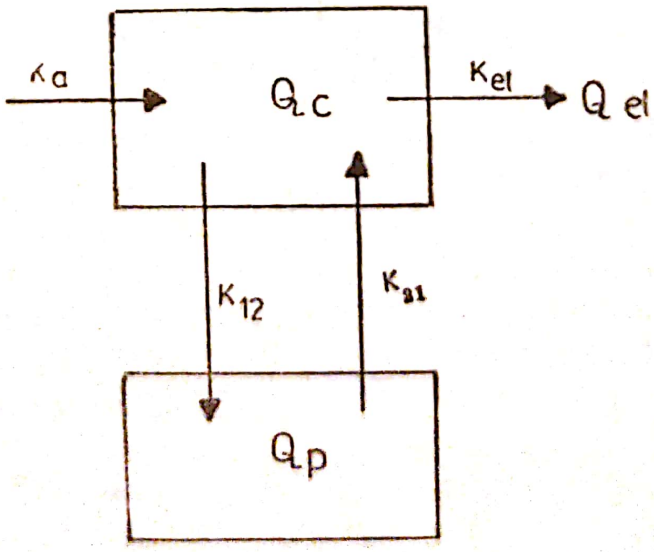


Fig. 2.32. Aplicarea metodei rezidualelor în cazul întreruperii perfuzării i.v. (model bicompartimentat).

Pe de altă parte însă, pentru acele substanţe care au valoarea raportului R/S (respectiv A_0/B_0) foarte ridicată, din punct de vedere al analizei farmacocinetice este mai indicată administrarea sub formă de perfuzie.

2.3.3. ADMINISTRARE EXTRAVASCULARĂ

În cazul în care pătrunderea substanţei medicamentoase în compartimentul central necesită un proces de absorbţie (proces de ordinul întîi) se poate imagina următoarea schemă :



unde k_a reprezintă constanta aparentă a vitezei procesului de absorbţie.

Scanned with OKEN Scanner

Reluînd raționamentul prezentat la perfuzia intravenoasă, putem spune că variația cantității de substanță medicamentoasă în compartimentul central este dată de creșterea ei prin absorbție și prin revenire din compartimentul periferic și de scăderea datorată distribuției în compartimentul periferic cît și eliminării:

$$\frac{dQ_c}{dt} = k_a \cdot A - k_{12}Q_c - k_{el} \cdot Q_c + k_{21} \cdot Q_p \qquad (170)$$

unde A (cantitatea de substanță medicamentoasă rămasă la locul de absorbție) este dată de relația cunoscută:

$$A = A_0 \cdot e^{-k_a \cdot t}$$

Dacă presupunem că absorbția este completă, atunci $A_0 = D$, deci:

$$A = D \cdot e^{-k_a \cdot t}$$

Sau înlocuind pe A cu valoarea sa în ecuația (170) și aranjînd termenii, obținem:

$$\frac{dQ_c}{dt} = k_a \cdot D \cdot e^{-k_a \cdot t} - (k_{12} + k_{el})Q_c + k_{21}Q_p$$

Această ecuație poate fi transformată și integrată, rezultînd ecuația care ne permite calcularea cantității de substanță medicamentoasă în compartimentul central la un moment dat, t:

$$Q_c = D \cdot k_a \left(\frac{k_{21} - \alpha}{(k_a - \alpha)(\beta - \alpha)} e^{-\alpha t} + \right.$$
$$\left. + \frac{k_{21} - \beta}{(k_a - \beta)(\alpha - \beta)} e^{-\beta t} + \frac{k_{21} - k_a}{(\alpha - k_a)(\beta - k_a)} \cdot e^{-k_a \cdot t} \right) \qquad (171)$$

Dacă în ecuația anterioară împărțim ambii termeni cu V_c, se obține relația de calcul a concentrației substanței medicamentoase în compartimentul central, știind că $Q_c/V_c = C$ și $D/V_c = C_0$ (intravenos)

$$C = C_0 k_a \left(\frac{k_{21} - \alpha}{(k_a - \alpha)(\beta - \alpha)} e^{-\alpha t} + \right.$$
$$\left. + \frac{k_{21} - \beta}{(k_a - \beta)(\alpha - \beta)} e^{-\beta t} + \frac{k_{21} - k_a}{(\alpha - k_a)(\beta - k_a)} \cdot e^{-k_a \cdot t} \right. \qquad (172)$$

Scanned with OKEN Scanner

Aceasta este ecuația lui Bateman pentru modelul farmacocinetic bicompartimentat, relație ce leagă concentrația plasmatică a unei substanțe medicamentoase administrată într-o formă farmaceutică obișnuită, de valoarea C_0 caracteristică administrării i.v. a aceleiași doze și de constanta de absorbție, k_a, specifică formei farmaceutice utilizate. În situația în care absorbția nu este completă, $A_0 = F \cdot D (F < 1)$ unde F este tocmai fracțiunea din doză care a fost absorbită; în acest caz în ecuația (162) în loc de D va apare $F \cdot D$, iar în ecuația (163) în loc de C_0, produsul $F \cdot C_0$.

Relația (172) se poate aduce sub o formă mai simplă, deoarece coeficienții celor trei exponențiale sînt constante pentru o formă farmaceutică dată:

$$C = C_0 k_a (X' \cdot e^{-\alpha t} + X'' \cdot e^{-\beta t} + X''' \cdot e^{-k_a \cdot t}) \tag{173}$$

Validitatea acestei ecuații a fost demonstrată experimental pe multe substanțe medicamentoase.

Problema care se pune în continuare este *determinarea constantei aparente de absorbție*, k_a, restul constantelor fiind obținute din studiul intravenos.

În acest scop vom folosi metoda propusă de Wagner și Nelson, calculul *gradului* de absorbție. În cazul modelului bicompartimentat, cantitatea de substanță medicamentoasă absorbită la un moment dat, t (exprimată ca și o concentrație simbolizată prin A_t) va fi egală cu cea existentă în compartimentul central (C), împreună cu cea existentă în compartimentul periferic (P), plus cea eliminată pînă în acel moment $\left(K_{el} \cdot \int_0^t C \cdot dt \right)$:

$$A_t = C + k_{el} \int_0^t C \cdot dt + P \tag{174}$$

sau cînd $t = \infty$, $C = 0$ și $P = 0$, deci

$$A_\infty = k_{el} \int_0^\infty C \cdot dt \tag{175}$$

Scanned with OKEN Scanner

Ecuațiile (174) și (175) sînt asemănătoare cu cele prezentate la modelul monocompartimentat, iar simbolurile au următoarele semnificații:

C este concentrația substanței medicamentoase în compartimentul central în momentul t.

P este concentrația substanței medicamentoase în compartimentul periferic în momentul t

k_{el} este constanta de eliminare

$\int_0^t C \cdot dt$ este suprafața de sub curba concentrației plasmatice din momentul 0 la t.

A_t reflectă cantitatea de substanță medicamentoasă absorbită pînă la timpul t (exprimată ca și concentrație plasmatică) și A_∞ cantitatea totală de substanță medicamentoasă absorbită (valoare asimptotică, exprimată și ea ca și concentrație plasmatică).

În consecință, gradul de absorbție va fi dat de raportul:

$$\frac{A_t}{A_\infty} = \frac{C + k_{el}\int_0^t C \cdot dt + P}{k_{el}\int_0^\infty C \cdot dt} \qquad (176)$$

sau cu alte cuvinte, *ecuația (176) reprezintă fracțiunea din doza administrată pînă în momentul t.*

În timp ce restul elementelor din ecuația (174) sînt cunoscute din studiul intravenos, sau accesibile experimental, valoarea P nu se poate determina direct. Din această cauză trebuie să căutăm să exprimăm concentrația substanței medicamentoase în compartimentul periferic în funcție de valori cunoscute. Loo și Riegelman (1968) au aproximat soluția exactă cu suma primilor doi termeni din dezvoltarea în serie Taylor:

$$P = \frac{k_{12}}{k_{21}} C'(1 - e^{-k_{21}(t-t')}) + \frac{k_{12}(C - C')(t - t')}{2} + P' \cdot e^{-k_{21}(t-t')} \qquad (177)$$

în care k_{12} și k_{21} sînt constantele de distribuție a substanței medicamentoase (determinate împreună cu k_{el} prin administrare

Scanned with OKEN Scanner

i.v.) ; t este timpul la care se calculează P ; t' este timpul imediat anterior ; C este concentrația plasmatică la timpul t iar C' este concentrația plasmatică la timpul t', respectiv P' este concentrația substanței medicamentoase în compartimentul periferic la timpul t'.

Dacă se consideră momentul zero, atît P, C și $\int_0^t C \cdot dt$ sînt zero. În primul moment. diferit de zero, P' și C' vor fi zero, deci P_1 se va calcula conform relației :

$$P_1 = \frac{k_{12} \cdot C \cdot t}{2} \tag{178}$$

(indicele 1 indică faptul că este vorba de valoarea inițială) restul valorilor $P_2, P_3, \ldots$ se vor calcula conform ecuației (177).

Relația care leagă valoarea A_t de A_∞ este identică cu cea prezentată la modelul monocompartimentat (96) :

$$A_t = A_\infty(1 - e^{-k_a \cdot t})$$

Dacă se reprezintă grafic raportul A_t/A_∞ în funcție de timp vom obține curba variației fracțiunii absorbite din doză în funcție de timp.

Pentru a se putea liniariza prin logaritmare ecuația anterioară se va aduce sub forma cunoscută :

$$A_\infty - A_t = A_\infty \cdot e^{-k_a \cdot t}$$

Reprezentînd grafic $\log (A_\infty - A_t)$ în funcție de t vom obține o dreaptă cu panta $-k_a/2{,}303$.

Cantitatea de substanță medicamentoasă existentă la un moment dat *în compartimentul central* se va putea calcula cu una din relațiile :

$$\boxed{Q_c = C \cdot V_c}$$

sau

$$\boxed{Q_c = D \cdot \frac{C}{C_0}}$$

unde C se obține folosind relația lui Bateman.

Scanned with OKEN Scanner

Cantitatea de substanță medicamentoasă eliminată se poate calcula și ea cu una din relațiile cunoscute :

$$Q_{el} = k_{el} \cdot V_c \int_0^t C \cdot dt$$

sau

$$Q_{el} = D \cdot \frac{\int_0^t C \cdot dt}{\int_0^\infty C \cdot dt}$$

Cantitatea de substanță medicamentoasă absorbită se va calcula pornind de la raportul A_t/A_∞, care exprimă fracțiunea din doză care a fost absorbită pînă la timpul t, deci

$$Q_a = D \cdot \frac{A_t}{A_\infty} \tag{179}$$

Iar *cantitatea de substanță medicamentoasă rămasă la locul de absorbție* va fi atunci dată de relația :

$$A = D \frac{A_\infty - A_t}{A_\infty} \tag{180}$$

Cantitatea de substanță medicamentoasă existentă în compartimentul periferic se va obține din diferența :

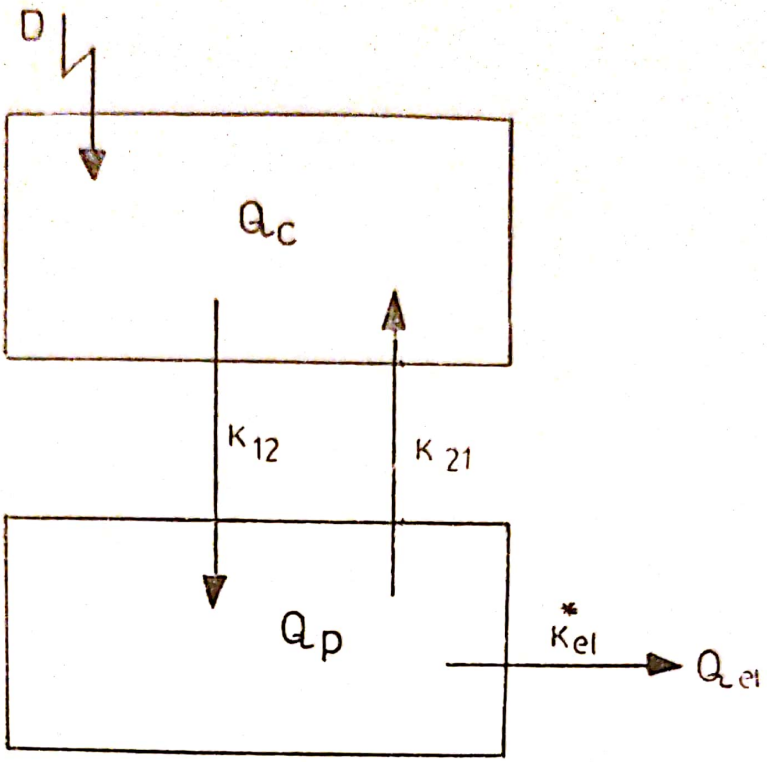
$$Q_p = Q_a - Q_c - Q_{el} \tag{181}$$

2.3.4. ALT MODEL FARMACOCINETIC BICOMPARTIMENTAT

În modelul prezentat anterior s-a presupus că eliminarea substanței medicamentoase are loc din compartimentul central,

Scanned with OKEN Scanner

dar se poate imagina un model în care eliminarea să se facă din compartimentul periferic:



În acest model, concentrația substanței medicamentoase în compartimentul central (plasmatică) în cazul administrării i.v. a dozei D, va fi dată de relația:

$$C = \frac{D\left(\alpha - k_{21} - k_{el}^{*}\right)}{V_c(\alpha - \beta)} \cdot e^{-\alpha t} + \frac{D\left(k_{21} + k_{el}^{*} - \beta\right)}{V_c(\alpha - \beta)} \cdot e^{-\beta t} \qquad (182)$$

care poate fi adusă sub o formă mai simplă, făcînd notațiile:

$$A^{*} = \frac{D\left(\alpha - k_{21} - k_{el}^{*}\right)}{V_c(\alpha - \beta)} \qquad (183)$$

$$B^{*} = \frac{D\left(k_{21} + k_{el}^{*} - \beta\right)}{V_c(\alpha - \beta)} \qquad (184)$$

deci

$$\boxed{C = A^{*} \cdot e^{-\alpha t} + B^{*} \cdot e^{-\beta t}} \qquad (185)$$

relație care este asemănătoare cu cea obținută în modelul bicompartimentat anterior.

Cele două constante complexe α și β sînt legate prin relațiile:

$$\alpha + \beta = k_{12} + k_{21} + k_{el}$$

$$\alpha \cdot \beta = k_{12} \cdot k_{el}$$

Scanned with OKEN Scanner

iar

$$C_0 = A^* + B^*$$

Din aceste relații se pot deduce ușor ecuațiile pentru calculul celorlalți parametri farmacocinetici:

$$\boxed{V_c = \frac{D}{A^* + B^*}} \tag{186}$$

$$\boxed{k_{12} = \frac{\alpha A^* + \beta B^*}{A^* + B^*}} \tag{187}$$

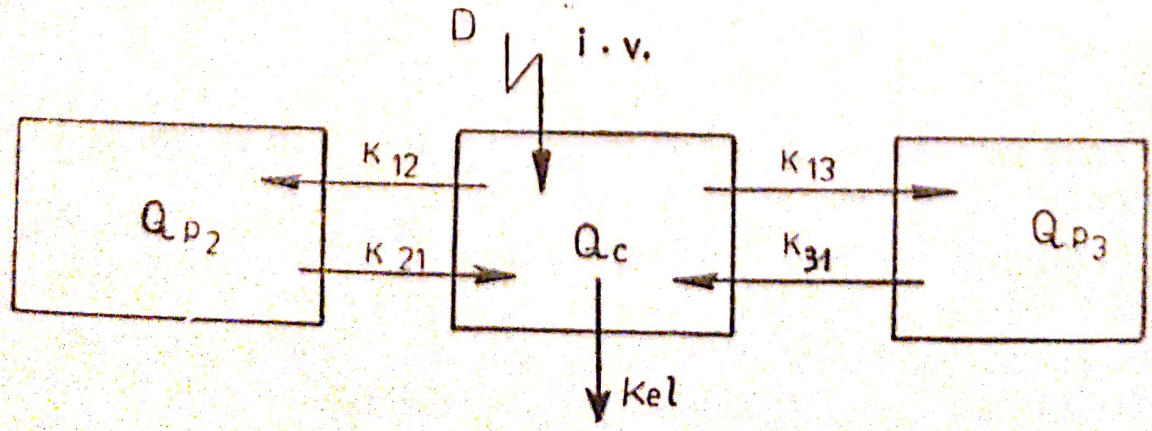
$$\boxed{k_{el}^* = \frac{\alpha \cdot \beta}{k_{12}}} \tag{188}$$

$$\boxed{k_{21} = \alpha + \beta - k_{12} - k_{el}^*} \tag{189}$$

Tratarea datelor plasmatice în vederea obținerii lui α, β, A^* și B^* se va face identic modelului prezentat anterior.

2.4. MODELUL FARMACOCINETIC TRICOMPARTIMENTAT

O descriere riguroasă a farmacocineticii unor substanțe medicamentoase administrate i.v. necesită o ecuație triexponențială. Semnificația ei constă în existența a 3 compartimente:



S-a presupus că eliminarea substanţei medicamentoase are loc doar din compartimentul central (cazul cel mai frecvent).

Ecuaţia triexponenţială care permite calcularea concentraţiei substanţei medicamentoase în compartimentul central în orice moment t este:

$$C = \frac{D(k_{21} - \pi)(k_{31} - \pi)}{V_c(\pi - \alpha)(\pi - \beta)} e^{-\pi t} + \frac{D(k_{21} - \alpha)(\alpha - k_{31})}{V_c(\pi - \alpha)(\alpha - \beta)} \cdot e^{-\alpha t} + \\ + \frac{D(k_{21} - \beta)(k_{31} - \beta)}{V_c(\alpha - \beta)(\pi - \beta)} \cdot e^{-\beta t} \qquad (190)$$

sau

$$\boxed{C = P_0 \cdot e^{-\pi t} + A_0 \cdot e^{-\alpha t} + B_0 \cdot e^{-\beta t}} \qquad (191)$$

Între constantele complexe α, β, π şi constantele aparente de distribuţie în eliminare există relaţiile:

$$\alpha + \beta + \pi = k_{el} + k_{12} + k_{13} + k_{21} + k_{31} \qquad (192)$$

$$\alpha\beta + \alpha\pi + \beta\pi = k_{el} \cdot k_{21} + k_{13} \cdot k_{21} + k_{el} \cdot k_{31} + k_{21} + k_{31} + \\ + k_{31} \cdot k_{12} \qquad (193)$$

şi

$$\alpha\beta\pi = k_{21} \cdot k_{31} \cdot k_{el} \qquad (194)$$

Determinarea constantelor α, β, π şi A_0, B_0, P_0 din ecuaţia (191) se va face folosind metoda rezidualelor repetată pentru curba log C în funcţie de t (fig. 2.33)

Această curbă prezintă o porţiune terminală liniară care corespunde ecuaţiei:

$$\log B = \log B_0 - \frac{\beta}{2{,}303} \cdot t$$

restul termenilor devenind nuli.

Aplicînd metoda rezidualelor se va obţine o nouă curbă care reprezintă variaţia lui log $(P_0 \cdot e^{-\pi t} + A_0 \cdot e^{-\alpha t})$ în funcţie de timp şi această curbă va avea o porţiune liniară dată de ecuaţia:

$$\log A = \log A_0 - \frac{\alpha}{2{,}303} \cdot t$$

Scanned with OKEN Scanner

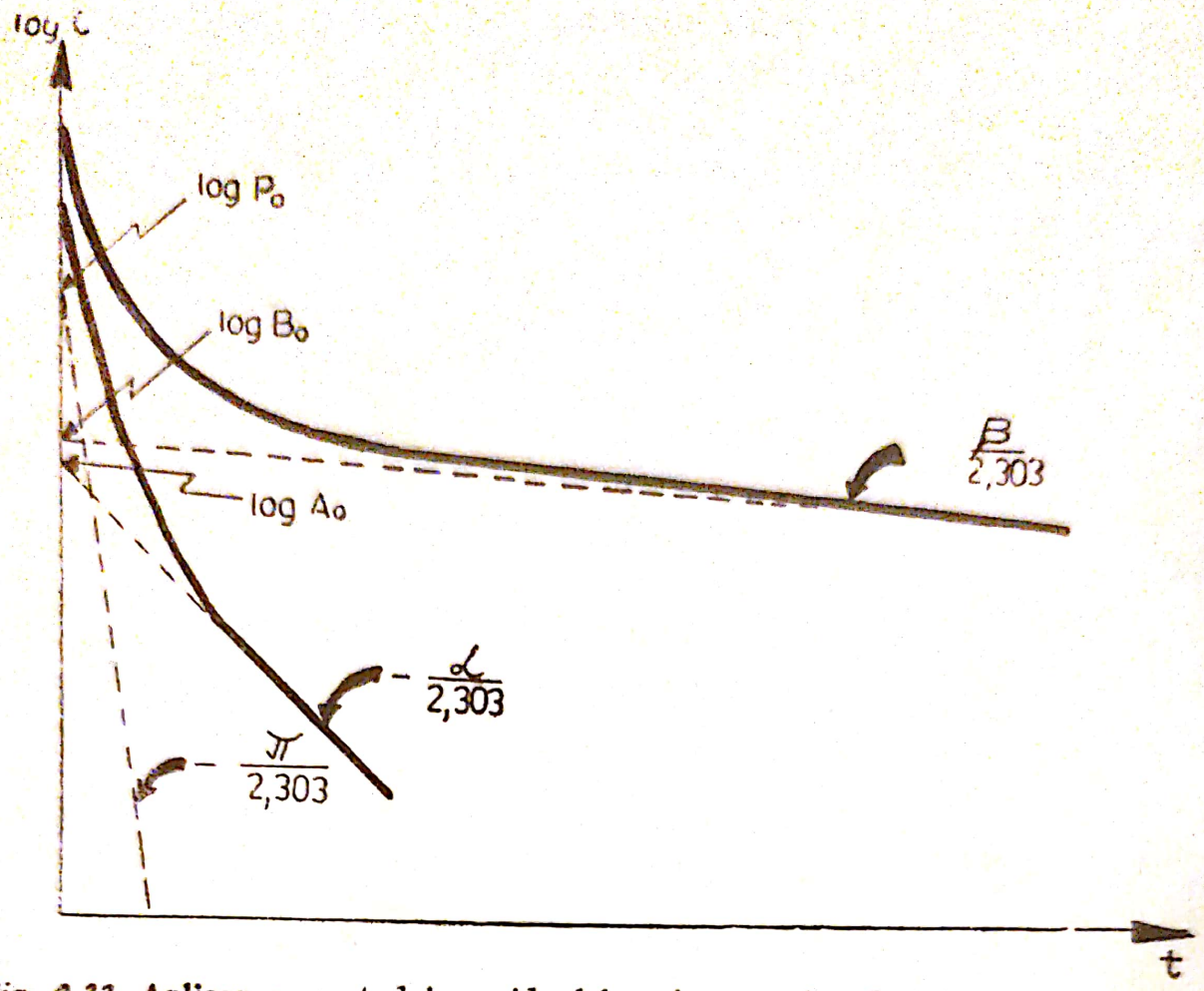


Fig. 2.33. **Aplicarea metodei rezidualelor în cazul administrării i.v. a unei substanţe medicamentoase, în modelul farmacocinetic tricompartimentat**

Aplicînd din nou metoda rezidualelor vom obţine de data aceasta o dreaptă de ecuaţie:

$$\log P = \log P_0 - \frac{\pi}{2,303} \cdot t$$

Odată obţinute aceste constante se vor putea calcula restul parametrilor farmacocinetici:

$$C_0 = P_0 + A_0 + B_0 \tag{195}$$

$$V_c = \frac{D}{P_0 + A_0 + B_0} \tag{196}$$

k_{21} şi k_{31} se află rezolvînd sistemul:

$$\begin{cases} k_{21} = \alpha + \dfrac{A(\pi - \alpha)(\alpha - \beta)}{C_0(\alpha - k_{31})} & (197) \\ k_{31} = \beta + \dfrac{B(\pi - \beta)(\alpha - \beta)}{C_0(k_{21} - \beta)} & (198) \end{cases}$$

Scanned with OKEN Scanner

$$k_{el} = \frac{\alpha \cdot \beta \cdot \pi}{k_{21} \cdot k_{31}} \tag{199}$$

$$k_{12} = \frac{(\alpha\beta + \alpha\pi + \beta\pi) - k_{21}(\alpha + \beta + \pi) - k_{el} \cdot k_{31} + k_{21}}{k_{31} - k_{21}} \tag{200}$$

$$k_{13} = \alpha + \beta + \pi - (k_{el} + k_{12} + k_{21} + k_{31}) \tag{201}$$

Cea mai bună metodă pentru a determina constantele din ecuaţia (190) este analiza regresională neliniară folosind metoda celor mai mici pătrate.

Scanned with OKEN Scanner

3. FARMACOCINETICA DOZELOR REPETATE

Metoda cea mai utilizată în scopul menținerii unui tratament medicamentos de durată constă în administrarea repetată a unei doze de substanță medicamentoasă la intervale de timp determinate. Scopul acestei administrări repetate este menținerea în organism a unei concentrații de substanță medicamentoasă, *superioară concentrației minime eficiente* pe o perioadă mai lungă de timp, dar pe de altă parte, *inferioară concentrației toxice*.

Aceste două aspecte se pot atinge numai cunoscînd parametrii farmacocinetici care definesc absorbția, distribuția, metabolizarea și eliminarea substanței medicamentoase din organism. Un *regim de dozare rațional și adecvat* se va putea realiza doar cunoscînd farmacocinetica substanței medicamentoase.

În urma administrării repetate a unei doze, D, la intervale de timp egale, τ, concentrația plasmatică a substanței medicamentoase va crește treptat tinzînd către un platou *(concentrația asimptotică)*. Acest platou, odată atins, se va menține pînă în momentul opririi tratamentului, după care concentrația plasmatică va scădea conform farmacocineticii substanței medicamentoase administrate.

În realitate, acest platou este construit dintr-o serie de maxime și minime (fig. 3.1).

Diferența dintre ele va fi cu atît mai mică cu cît intervalul de dozare, τ, va fi mai mic, iar cînd $\tau = 0$, se va ajunge la graficul cunoscut al perfuziei intravenoase.

Din cauza existenței acestor maxime și minime vom defini două concentrații ale substanței medicamentoase: *concentrația asimptotică minimă* (C_{min}) și *concentrația asimptotică maximă* (C_{max}). Pe lîngă acestea, ca și parametri farmacocinetici vor mai fi *intervalul de dozare* (τ), *doza* (D), și, *în anumite cazuri, doza de șoc* (D^*) folosită pentru obținerea imediată a concentrației asimptotice (numită și doză inițială sau de atac).

Pentru a deduce relația de calcul a concentrației plasmatice la un moment dat t, să notăm cu $F(t)$, funcția ce exprimă con-

Scanned with OKEN Scanner

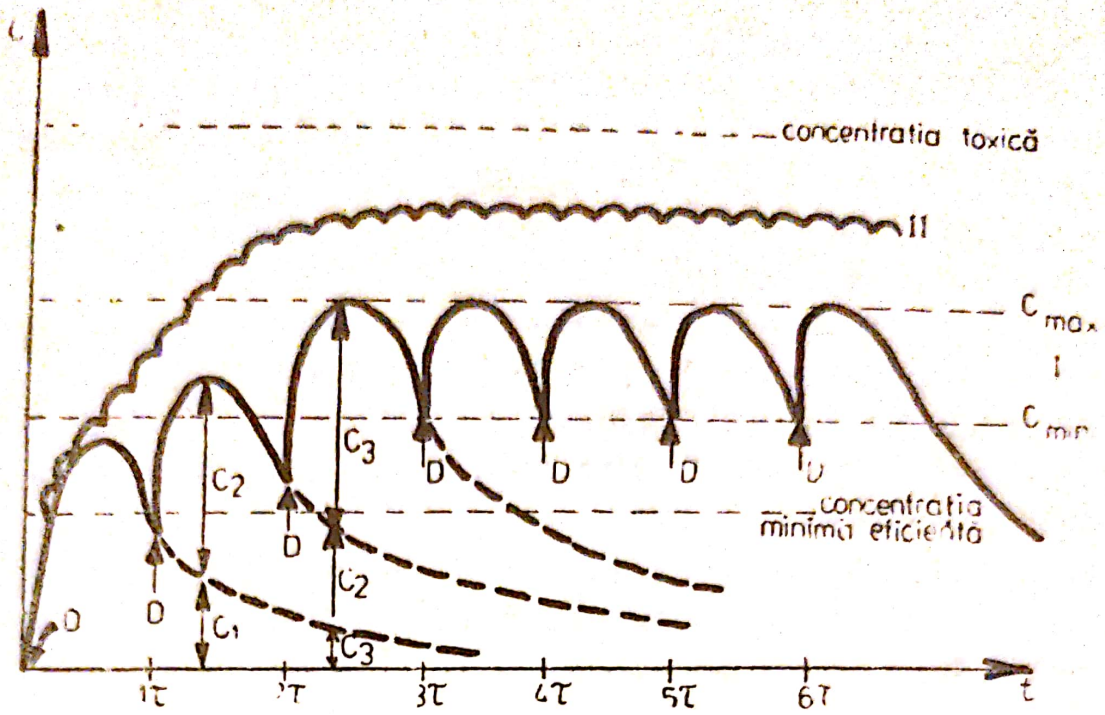


Fig. 3.1. **Curbele concentraţiilor plasmatice-timp în cazul administrării extravasculare a unor doze repetate dintr-o substanţă medicamentoasă.**

centraţia plasmatică a substanţei medicamentoase în cazul administrării unei singure doze :

$$C = F(t) \tag{202}$$

Se poate vedea din fig 3.1, că după administrarea celei de a doua doze, concentraţia asimptotică (C_{as}) va fi dată de suma celor două concentraţii : C_1 (de la prima doză) şi C_2 (de la a două doză).

$$C_{as} = C_1 + C_2 \tag{203}$$

Deoarece pentru cea de a doua doză, momentul iniţial nu este $t = 0$ ci τ, relaţia (202) pentru acesta va fi o funcţie de $(t - \tau)$.

$$C_{as} = F(t) + F(t - \tau) \tag{204}$$

După primele 3 doze vom avea relaţia

$$C_{as} = \underbrace{F(t)}_{\text{1-a doză}} + \underbrace{F(t - \tau)}_{\text{a 2a doză}} + \underbrace{F(t - 2\tau)}_{\text{a 3a doză}}$$

iar după n doze :

$$C_{as} = \sum_{i=0}^{n-1} F(t - i \cdot \tau) \tag{205}$$

Scanned with OKEN Scanner

Înlocuind pe F cu expresia matematică corespunzătoare modelului farmacocinetic (mono, bi, tricompartimentat) și modului de administrare (i.v., extravascular) se va putea calcula concentrația asimptotică în cazul administrării repetate a n doze egale, la intervale de timp egale.

Pentru intervale de timp inegale sau doze inegale, relația de recurență va fi mai complicată.

Tot din fig. 3.1 se poate observa că practic atît minimele cît și maximele sînt atinse în aceleași momente: τ, 2τ, 3τ etc. Cu alte cuvinte, *concentrația minimă se atinge la sfîrșitul intervalelor de dozare*, iar *concentrația maximă la începutul intervalelor de dozare*.

Pentru calcularea concentrațiilor asimptotice minime sau maxime, timpul se va măsura în multiplii întregi ai intervalului de dozare, τ.

$$t = n \cdot \tau \tag{206}$$

Concentrația asimptotică minimă, după n doze administrate, va fi o sumă de concentrații plasmatice furnizate de fiecare doză în parte, dependent însă de timpul care s-a scurs din momentul începerii tratamentului. Astfel pentru prima doză timpul scurs va fi $n\tau$, pentru a doua, $(n-1)\tau$, pentru a 3-a doză, $(n-2)\tau$ ... iar pentru a n-a doză, τ. (fig. 3.2).

$$C_{min} = \underbrace{F(\tau)}_{n\text{-a doză}} + \underbrace{F(2\tau)}_{\substack{(n-1)\text{-a}\\ \text{doză}}} + \ldots + \underbrace{F[(n-1)\tau]}_{\text{a 2-a doză}} + \underbrace{F(n \cdot \tau)}_{\text{1-a doză}} \tag{207}$$

$$C_{min} = \sum_{i=1}^{n} F(i \cdot \tau) \tag{208}$$

În mod similar, se va calcula și concentrația asimptotică maximă; dar deoarece acum se consideră începutul intervalului de dozare, după n doze, pentru 1-a doză s-a scurs timpul $(n-1)\tau$, pentru a 2-a doză $(n-2)\tau$ ... pentru a $(n-1)$-a doză, τ, și pentru a n-a doză, 0. Deci:

$$C_{max} = F(0) + F(\tau) + \ldots + F[(n-2)\tau] + F[(n-1)\tau] \tag{209}$$

$$C_{max} = \sum_{i=0}^{n-1} F(i \cdot \tau) \tag{210}$$

Scanned with OKEN Scanner

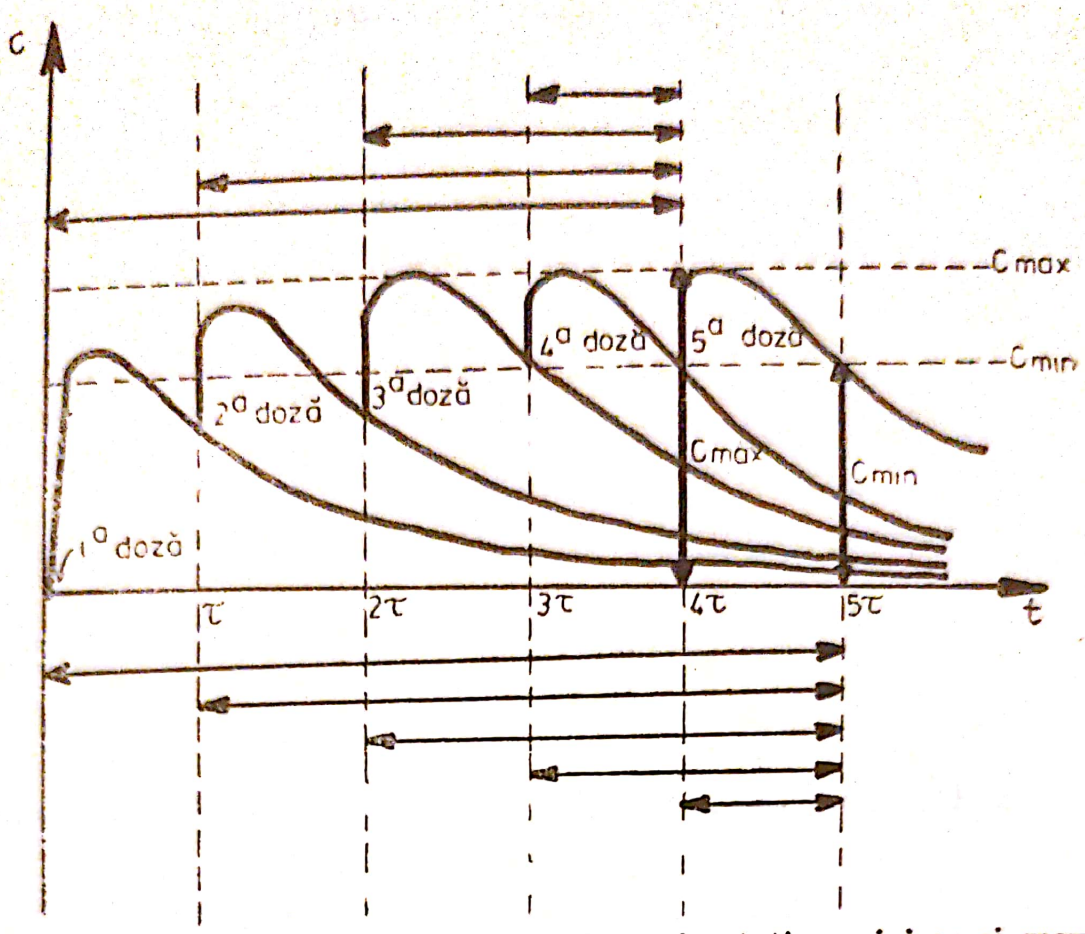


Fig. 3.2. Ilustrarea calculului concentraţiilor asimptotice minime şi maxime în cazul administrărilor repetate.

3.1. MODELUL MONOCOMPARTIMENTAT

3.1.1. ADMINISTRAREA INTRAVENOASĂ RAPIDĂ

În acest caz se caută să se obţină o concentraţie asimptotică minimă egală cu valoarea C_0 care ar apărea în urma administrării i.v. a dozei minime eficiente, iar pe de altă parte o concentraţie asimptotică maximă inferioară concentraţiei plasmatice toxice. Practic se caută, chiar numai pentru a ne feri de unele efecte secundare, să se obţină ca C_{max} să fie cît mai mic posibil.

În primul rînd se determină experimental C_0 produs de doza minimă eficientă. În continuare, pentru calculul concentraţiei asimptotice minime, se va folosi relaţia (208) în care F va fi dat de relaţia (13):

$$C_{min} = \underbrace{C_0 e^{-k_{el}\cdot\tau}}_{n\text{-a doză}} + \underbrace{C_0 \cdot e^{-2k_{el}\tau}}_{(n-1)\text{-a doză}} + \ldots + \underbrace{C_0 \cdot e^{-(n-1)k_{el}\tau}}_{\text{a 2-a doză}} + \underbrace{C_0 \cdot e^{-nk_{el}\tau}}_{\text{1-a doză}} \qquad (211)$$

Scanned with OKEN Scanner

Scoatem $C_0 \cdot e^{-k_{el}\cdot\tau}$ factor comun și obținem:

$$C_{min} = C_0 \cdot e^{-k_{el}\cdot\tau}(1 + e^{-k_{el}\cdot\tau} + \ldots + e^{-(n-2)k_{el}\tau} + e^{-(n-1)k_{el}\tau}) \quad (212)$$

Conform teoriei algebrice a seriilor, suma termenilor progresiei geometrice dintre paranteze (S), va fi dată de relația:

$$S = \frac{1 - e^{-nk_{el}\tau}}{1 - e^{-k_{el}\tau}} \quad (213)$$

Deci:

$$\boxed{C_{min} = C_0 \cdot e^{-k_{el}\tau} \frac{1 - e^{-nk_{el}\tau}}{1 - e^{-k_{el}\tau}}} \quad (214)$$

Relația (214) ne permite calculul lui C_{min} după n doze administrate.

Dacă considerăm numărul de doze administrate ca fiind infinit, atunci termenul $e^{-nk_{el}\tau}$ devine nul și *concentrația asimptotică minimă* va fi dată de relația:

$$\boxed{C_{min} = C_0 \frac{e^{-k_{el}\tau}}{1 - e^{-k_{el}\tau}}} \quad (215)$$

sau

$$\boxed{C_{min} = \frac{D}{V_d} \frac{e^{-k_{el}\tau}}{1 - e^{-k_{el}\tau}}} \quad (216)$$

Deci cunoscînd valorile k_{el} și V_d din studiu farmacocinetic pe o singură doză se poate alege doza și intervalul de dozare pentru a obține concentrația minimă dorită. Trebuie menționat că, practic, atunci cînd numărul dozelor depășește 10, termenul $e^{-nk_{el}\tau}$ devine atît de mic încît se poate utiliza relația (216) Concentrația minimă crește deci treptat cu numărul de doze administrate tinzînd către concentrația asimptotică minimă dată de relațiile (215) și (216) (fig. 3.3.).

Scanned with OKEN Scanner

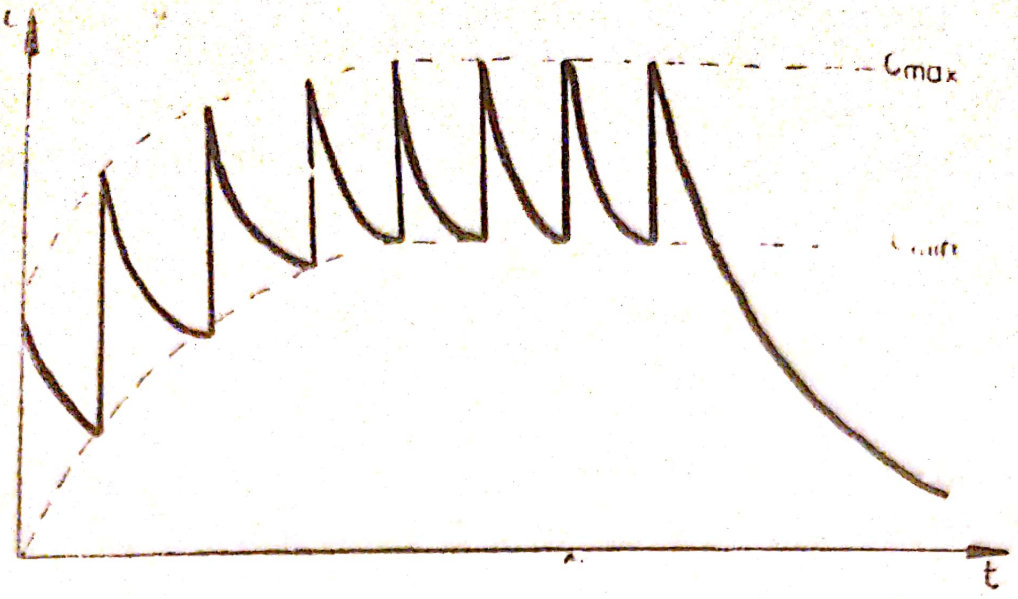


Fig. 3.3. Curba concentrațiilor plasmatice-timp în cazul administrării unor doze repetate intravenos (model monocompartimentat).

După încetarea administrării substanței medicamentoase concentrația plasmatică va descreşte conform relației (13).

Relația (215) a fost stabilită pentru prima dată în anul 1924 de către Widmark şi Tandberg.

Concentrația asimptotică maximă o vom calcula folosindu-ne de relația (210) în care F va fi tot relația (13):

$$C_{max} = \underbrace{C_0}_{\text{a } n\text{-a doză}} + \underbrace{C_0 \cdot e^{-k_{el}\tau}}_{\text{a } (n-1)\text{-a doză}} + \ldots + \underbrace{C_0 \cdot e^{-(n-2)k_{el}\tau}}_{\text{a 2-a doză}} + \underbrace{C_0 \cdot e^{-(n-1)k_{el}\tau}}_{\text{1-a doză}} \tag{217}$$

Scoatem factor comun pe C_0 şi obținem:

$$C_{max} = C_0(1 + e^{-k_{el}\tau} + \ldots + e^{-(n-2)k_{el}\tau} + e^{-(n-1)k_{el}\tau}) \tag{218}$$

Paranteza este suma termenilor aceleiaşi progresii geometrice, deci:

$$\boxed{C_{max} = C_0 \frac{1 - e^{-nk_{el}\tau}}{1 - e^{-k_{el}\tau}}} \tag{219}$$

Scanned with OKEN Scanner

sau dacă $n = \infty$:

$$C_{max} = C_0 \frac{1}{1 - e^{-k_{el}\tau}} \tag{220}$$

$$C_{max} = \frac{D}{V_d} \cdot \frac{1}{1 - e^{-k_{el} \cdot \tau}} \tag{221}$$

Relaţia (221) permite calculul concentraţiei asimptotice maxime în funcţie de doză, constanta de eliminare şi intervalul de dozare.

Diferenţa dintre cele două concentraţii va fi:

$$C_{max} - C_{min} = C_0 = \frac{D}{V_d} \tag{222}$$

deci independentă de constantele farmacocinetice, influenţată fiind doar de doza administrată. Comparînd ecuaţiile (215) şi (220) se poate stabili o relaţie între cele două concentraţii:

$$C_{min} = C_{max} \cdot e^{-k_{el}\tau} \tag{223}$$

relaţie asemănătoare ecuaţiei (13)

Ecuaţiile (214) şi (219) folosesc parametrul concentraţie, dar ele pot fi aduse la cantităţi de substanţă medicamentoasă, prin divizarea lor cu volumul de distribuţie:

$$Q_{min} = D \cdot e^{-k_{el}\tau} \frac{1 - e^{-nk_{el}\tau}}{1 - e^{-k_{el}\tau}} \tag{224}$$

respectiv

$$Q_{max} = D \frac{1 - e^{-nk_{el}\tau}}{1 - e^{-k_{el}\tau}} \tag{225}$$

relaţii ce ne permit calcularea cantităţii de substanţă medicamentoasă ce se va găsi în organism după administrarea repetată la intervale egale τ, a unui număr de n doze, D.

Un alt parametru, utilizat în cazul administrărilor repetate, este *concentraţia asimptotică medie*, $\bar{C}$, definită de relaţia:

$$\bar{C} = \frac{\int_0^{\tau} C_{min} \cdot dt}{\tau} \tag{226}$$

Scanned with OKEN Scanner

unde $\int_0^{\tau} C_{min} \cdot dt$ este suprafaţa de sub curba concentraţie/timp după atingerea platoului, cuprinsă între limitele unui interval de dozare. Integrînd

$$\int_0^{\tau} C_{min} \cdot dt = \frac{D}{V_d \cdot k_{el}} \tag{227}$$

şi înlocuind în (226):

$$\boxed{\bar{C} = \frac{D}{V_d \cdot k_{el} \cdot \tau}} \tag{228}$$

După cum se poate observa *obţinerea unei concentraţii asimptotice medii dorite se poate face doar prin ajustarea dozei şi a intervalului de dozare* (V_d şi k_{el} fiind constante pentru o substanţă medicamentoasă dată).

$\bar{C}$ calculată cu relaţia (226) sau (227) apare mai apropiată de o medie aritmetică decît geometrică între C_{min} şi C_{max}. O limitare a acestui parametru este faptul că el nu dă indicaţii cu privire la fluctuaţiile concentraţiei plasmatice (adică nu dă nici o informaţie cu privire la C_{min} sau C_{max}).

Trecînd pe V_d în membrul unu al ecuaţiei (228) rezultă:

$$\bar{C} \cdot V_d = D \cdot \frac{1}{k_{el} \cdot \tau}$$

adică

$$\boxed{\bar{Q} = D \frac{1}{k_{el} \cdot \tau}} \tag{229}$$

ecuaţie care permite calcularea cantităţii asimptotice medii, $\bar{Q}$, de substanţă medicamentoasă în plasmă la atingerea platoului. În continuare trecîndu-l şi pe D în membrul unu:

$$\frac{\bar{Q}}{D} = \frac{1}{k_{el} \cdot \tau} \tag{230}$$

Scanned with OKEN Scanner

Raportul $\bar{Q}/D$ aproximează gradul de acumulare al substanței medicamentoase în organism. Ținînd cont de faptul că $k_{el} = 0{,}693/t_{1/2}$, relația (230) devine

$$\frac{\bar{Q}}{D} = 1{,}44\,\frac{t_{1/2}}{\tau} \tag{231}$$

Din ecuația astfel obținută se poate vedea că gradul de acumulare al unei substanțe medicamentoase este dependent de timpul său de înjumătățire biologică și de intervalul de dozare utilizat. Cu cît raportul $t_{1/2}/\tau$ va avea o valoare mai mare (deci $\tau \ll t_{1/2}$) cu atît gradul de acumulare în organism al substanței medicamentoase va fi mai mare.

Gradul de acumulare al unei substanțe medicamentoase, în urma dozelor repetate, se poate calcula exact, făcînd raportul dintre concentrația asimptotică minimă sau maximă, relațiile (215) și 220), și concentrațiile minime respectiv maxime obținute după o singură administrare ($n = 1$ în ecuațiile (214) și 219)):

$$\frac{C_{max}}{C^1_{max}} = \frac{C_{min}}{C^1_{min}} = \frac{1}{1 - e^{-k_{el}\tau}} \tag{232}$$

Dacă considerăm concentrația asimptotică (oricare din ele, maximă, minimă, medie) ca fiind întregul, unitatea, atunci raportul dintre concentrația obținută după n doze (maximă, minimă, medie) și concentrația asimptotică reprezintă tocmai fracția din întreg atinsă după cele n doze.

$$\frac{C^n_{max}}{C_{max}} = \frac{C^n_{min}}{C_{min}} = 1 - e^{-n \cdot k_{el}\tau} = f \tag{233}$$

Această fracție înmulțită cu 100 ar exprima procentele din concentrația asimptotică realizată după cele n doze administrate.

Din relația (233) putem deduce:

$$e^{-n \cdot k_{el}\tau} = 1 - f$$

logaritmînd obținem:

$$-n \cdot k_{el} \cdot \tau = 2{,}303 \log (1 - f)$$

Scanned with OKEN Scanner

Raportul $\bar{Q}/D$ aproximează gradul de acumulare al substanței medicamentoase în organism. Ținînd cont de faptul că $k_{el} = 0{,}693/t_{1/2}$, relația (230) devine

$$\frac{\bar{Q}}{D} = 1{,}44 \frac{t_{1/2}}{\tau} \tag{231}$$

Din ecuația astfel obținută se poate vedea că gradul de acumulare al unei substanțe medicamentoase este dependent de timpul său de înjumătățire biologică și de intervalul de dozare utilizat. Cu cît raportul $t_{1/2}/\tau$ va avea o valoare mai mare (deci $\tau \ll t_{1/2}$) cu atît gradul de acumulare în organism al substanței medicamentoase va fi mai mare.

Gradul de acumulare al unei substanțe medicamentoase, în urma dozelor repetate, se poate calcula exact, făcînd raportul dintre concentrația asimptotică minimă sau maximă, relațiile (215) și 220), și concentrațiile minime respectiv maxime obținute după o singură administrare ($n = 1$ în ecuațiile (214) și 219)):

$$\frac{C_{max}}{C^1_{max}} = \frac{C_{min}}{C^1_{min}} = \frac{1}{1 - e^{-k_{el}\tau}} \tag{232}$$

Dacă considerăm concentrația asimptotică (oricare din ele, maximă, minimă, medie) ca fiind întregul, unitatea, atunci raportul dintre concentrația obținută după n doze (maximă, minimă, medie) și concentrația asimptotică reprezintă tocmai fracția din întreg atinsă după cele n doze.

$$\frac{C^n_{max}}{C_{max}} = \frac{C^n_{min}}{C_{min}} = 1 - e^{-n \cdot k_{el}\tau} = f \tag{233}$$

Această fracție înmulțită cu 100 ar exprima procentele din concentrația asimptotică realizată după cele n doze administrate.

Din relația (233) putem deduce:

$$e^{-n \cdot k_{el}\tau} = 1 - f$$

logaritmînd obținem:

$$-n \cdot k_{el} \cdot \tau = 2{,}303 \log (1 - f)$$

Scanned with OKEN Scanner

adică

$$n \cdot \tau = -\frac{2{,}303}{k_{el}} \cdot \log (1 - f) \tag{234}$$

sau

$$n \cdot \tau = -3{,}32 \cdot t_{1/2} \cdot \log (1 - f) \tag{235}$$

deoarece $k_{el} = 0{,}693/t_{1/2}$.

Deci timpul necesar ca o anumită fracție din concentrația de platou să fie atinsă (care este tocmai $n \cdot \tau$) este independent de numărul dozelor, de mărimea ei și de intervalul de dozare, dar este direct proporțional cu timpul de înjumătățire biologică a substanței medicamentoase. Din relația (235) se poate calcula ușor că este nevoie cam de 3,32 sau 6,64 ori timpul de înjumătățire biologică pentru a se obține 90 și respectiv 99% din concentrația de platou. Deoarece în general și în special pentru substanțele medicamentoase care au timpul de înjumătățire mare, este nevoie de un timp destul de lung pentru a obține concentrația de platou, este de dorit să se elimine această perioadă de timp și să se realizeze chiar de la început concentrația asimptotică.

Acest lucru se realizează folosind așa-numitele *doze de șoc, de atac sau de încărcare*, D^*. Doza de șoc trebuie să fie suficient de mare ca C^1_{min} (după administrarea ei) să fie egal cu concentrația asimptotică minimă. Conform relațiilor (214) cu $n = 1$ și $C_0 = D^*/V_d$ și (216) vom avea:

$$\frac{D^*}{V_d} \cdot e^{-k_{el}\tau} = \frac{D}{V_d} \cdot \frac{1}{1 - e^{-k_{el}\tau}} \cdot e^{-k_{el}\tau}$$

sau

$$D^* = D_0 \frac{1}{1 - e^{-k_{el}\tau}} \tag{236}$$

Deci doza de șoc este dată de produsul dintre doza de menținere și gradul de acumulare al substanței medicamentoase în organism.

Scanned with OKEN Scanner

3.1.2. ADMINISTRARE EXTRAVASCULARĂ

Acest mod de administrare repetată al substanței medicamentoase este cel mai răspîndit, în special pe cale orală. În vederea calculării concentrațiilor asimptotice minime și maxime este necesară cunoașterea prealabilă a următorilor parametri: constanta de absorbție caracteristică substanței medicamentoase din forma farmaceutică de administrare, constanta de eliminare a substanței medicamentoase din organism, intervalul de dozare și doza minimă eficientă, împreună cu volumul de distribuție.

Pentru obținerea relației de calcul a lui C_{min} vom folosi tot ecuația (208) în care F va fi de această dată:

$$C = C_0 \frac{k_a}{k_a - k_{el}} (e^{-k_{el} \cdot t} - e^{-k_a \cdot t}) \tag{75}$$

deci pentru n doze:

$$C_{min} = \underbrace{C_0 \frac{k_a}{k_a - k_{el}} (e^{-k_{el} \cdot \tau} - e^{-k_a \cdot \tau})}_{\text{a } n-a \text{ doză}} +$$

$$+ \underbrace{C_0 \frac{k_a}{k_a - k_{el}} (e^{-2k_{el} \cdot \tau} - e^{-2k_a \cdot \tau})}_{\text{a } (n-1) \text{ doză}} + \ldots + \tag{237}$$

$$+ \underbrace{C_0 \frac{k_a}{k_a - k_{el}} (e^{-n \cdot k_{el} \cdot \tau} - e^{-n \cdot k_a \cdot \tau})}_{1-a \text{ doză}}$$

Relația (237) poate fi scrisă sub forma:

$$C_{min} = C_0 \frac{k_a}{k_a - k_{el}} [(e^{-k_{el} \cdot \tau} - e^{-k_a \cdot \tau}) + (e^{-2k_{el} \cdot \tau} - e^{-2k_a \cdot \tau}) + \ldots +$$

$$\ldots + (e^{-n \cdot k_{el} \cdot \tau} - e^{-n \cdot k_a \cdot \tau})] \tag{238}$$

sau dacă grupăm exponențialele de k_a și de k_{el}:

$$C_{min} = C_0 \frac{k_a}{k_a - k_{el}} [(1 + e^{-k_{el} \cdot \tau} + \ldots + e^{-(n-1)k_{el} \cdot \tau}) \cdot e^{-k_{el} \cdot \tau} -$$

$$-(1 + e^{-k_a \cdot \tau} + \ldots + e^{-(n-1)k_a \cdot \tau}) e^{-k_a \cdot \tau}]$$

Scanned with OKEN Scanner

Se observă că din nou parantezele mici cuprind suma termenilor aceleiași progresii geometrice, deci vom avea :

$$C_{min} = C_0 \frac{k_a}{k_a - k_{el}} \left[\left(\frac{1 - e^{-nk_{el}\cdot\tau}}{1 - e^{-k_{el}\cdot\tau}} \right) \cdot e^{-k_{el}\cdot\tau} - \left(\frac{1 - e^{-nk_a\cdot\tau}}{1 - e^{-k_a\cdot\tau}} \right) \cdot e^{-k_a\cdot\tau} \right] \tag{239}$$

relație ce ne permite să calculăm concetrația minimă a substanței medicamentoase în organism după administrarea a n doze la intervale de timp egale, τ.

Concentrația asimptotică minimă se va obține considerînd numărul de doze ca fiind infinit și astfel relația (239) devine :

$$C_{min} = C_0 \frac{k_a}{k_a - k_{el}} \left(\frac{e^{-k_{el}\cdot\tau}}{1 - e^{-k_{el}\tau}} - \frac{e^{-k_a\cdot\tau}}{1 - e^{-k_a\tau}} \right) \tag{240}$$

sau considerînd pe $C_0 = D/V_d$:

$$C_{min} = \frac{D}{V_d} \cdot \frac{k_a}{k_a - k_{el}} \left(\frac{e^{-k_{el}\cdot\tau}}{1 - e^{-k_{el}\tau}} - \frac{e^{-k_a\tau}}{1 - e^{-k_a\tau}} \right) \tag{241}$$

Relația (241) exprimă concentrația asimptotică minimă în funcție de doza administrată, cu condiția ca absorbția să fie totală, adică întreaga doză administrată să treacă în organism. Dacă numai o parte din doză va fi absorbită, aunci în relația anterioară în loc de D va apare produsul $F.D$, unde F exprimă tocmai fracția din doza totală care a fost absorbită $(0 < F < 1)$.

Dacă comparăm relațiile (75) și (239) se observă că *exponențialele simple* $e^{-k_{el}\tau}$ și $e^{-k_a\tau}$ *care multiplică parantezele mici aparțin ultimei doze administrate*. Pe de altă parte ținînd cont de faptul că în cazul administrării extravasale concentrația maximă nu se obține imediat, ci după un anumit timp (t_{max}), relația care ne permite calcularea concentrației maxime a substanței medicamentoase după administrarea a n doze va avea forma :

$$C_{max} = C_0 \frac{k_a}{k_a - k_{el}} \left[\left(\frac{1 - e^{-nk_{el}\tau}}{1 - e^{-k_{el}\tau}} \right) \cdot e^{-k_{el}\cdot t_{max}} - \left(\frac{1 - e^{-nk_a\tau}}{1 - e^{-k_a\tau}} \right) \cdot e^{-k_a\cdot t_{max}} \right] \tag{242}$$

Scanned with OKEN Scanner

sau pentru $n = \infty$, concentrația asimptotică maximă:

$$C_{max} = C_0 \frac{k_a}{k_a - k_{el}} \left(\frac{e^{-k_{el} \cdot t_{max}}}{1 - e^{-k_{el} \cdot \tau}} - \frac{e^{-k_a t_{max}}}{1 - e^{-k_a \tau}} \right) \tag{243}$$

Sau în funcție de doză,

$$C_{max} = \frac{F \cdot D}{V_d} \cdot \frac{k_a}{k_a - k_{el}} \left(\frac{e^{-k_{el} \cdot t_{max}}}{1 - e^{-k_{el} \tau}} - \frac{e^{-k_a t_{max}}}{1 - e^{-k_a \tau}} \right) \tag{244}$$

unde $0 < F \leqslant 1$.

Valoarea lui t_{max} se deduce considerînd că în momentul atingerii maximului, viteza de absorbție a substanței medicamentoase este egală cu viteza ei de eliminare, deci variația concentrației este nulă, $dc/dt = 0$.

$$\left. \frac{dC}{dt} \right|_{t=t_{max}} = \left[\left(\frac{k_a}{k_a - k_{el}} \right) \left(\frac{k_a \cdot e^{-k_a \cdot t_{max}}}{1 - e^{-k_a \cdot \tau}} - \frac{k_{el} \cdot e^{-k_{el} \cdot t_{max}}}{1 - e^{-k_{el} \tau}} \right) \right] = 0$$

adică,

$$\frac{k_a \cdot e^{-k_a \cdot t_{max}}}{1 - e^{-k_a \tau}} = \frac{k_{el} \cdot e^{-k_{el} \cdot t_{max}}}{1 - e^{-k_{el} \tau}}$$

de unde

$$\frac{e^{-k_{el} - t_{max}}}{e^{-k_a \cdot t_{max}}} = \frac{k_a}{k_{el}} \cdot \frac{1 - e^{-k_{el} \tau}}{1 - e^{-k_a \tau}}$$

logaritmînd vom obține:

$$- k_{el} \cdot t_{max} - (-k_a \cdot t_{max}) = 2{,}303 \cdot \log \left(\frac{k_a}{k_{el}} \cdot \frac{1 - e^{-k_{el} \tau}}{1 - e^{-k_a \tau}} \right)$$

$$t_{max}(k_a - k_{el}) = 2{,}303 \cdot \log \left(\frac{k_a}{k_{el}} \cdot \frac{1 - e^{-k_{el} \tau}}{1 - e^{-k_a \tau}} \right)$$

adică

$$t_{max} = \frac{2{,}303}{k_a - k_{el}} \cdot \log \left(\frac{k_a}{k_{el}} \cdot \frac{1 - e^{-k_{el} \tau}}{1 - e^{-k_a \tau}} \right) \tag{245}$$

Scanned with OKEN Scanner

Trebuie precizat faptul că acest t_{max}, la care apare concentrația maximă, nu este același pentru oricare dintre dozele administrate. Astfel pentru prima doză t_{max} va fi dat de relația cunoscută:

$$t_{max}\ (\text{1-a doză}) = \frac{2{,}303}{k_a - k_{el}} \cdot \log \frac{k_a}{k_{el}}$$

Ecuația (245) se poate folosi numai pentru dozele administrate după atingerea concentrației în platou.

Pentru dozele intermediare (între prima și atingerea platoului) se folosește relația:

$$t_{max} = (\text{doze intermediare}) = \frac{2{,}303}{k_a - k_{el}} \log \left(\frac{k_a}{k_{el}} \cdot \frac{(1 - e^{-k_{el}\tau})(1 - e^{-nk_a\tau})}{(1 - e)^{-k_a)\tau}(1 - e^{-nk_{el}\tau})} \right) \tag{246}$$

Se poate calcula și în cazul administrării extravazale gradul de acumulare al substanței medicamentoase în organism, folosindu-ne de același raport C_{max}/C^1_{max}.

$$\boxed{\frac{C_{max}}{C^1_{max}} = \frac{1}{1 - e^{-k_{el}\tau}} \cdot \frac{e^{-k_{el} \cdot t_{max}}}{e^{-k_{el} \cdot t(1 - a_doză)}}} \tag{247}$$

Concentrația asimptotică medie se poate obține și în acest caz, rezultînd o relație asemănătoare relației (228):

$$\boxed{\bar{C} = \frac{F \cdot D}{V_d \cdot k_{el} \cdot \tau}} \tag{248}$$

sau *cantitatea asimptotică medie*:

$$\boxed{\bar{Q} = \frac{F \cdot D}{k_{el} \cdot \tau}} \tag{239}$$

Gradul de acumulare se va putea aproxima și prin raportul:

$$\boxed{\frac{\bar{Q}}{F \cdot D} = 1{,}44 \frac{t_{1/2}}{\tau}} \tag{250}$$

Scanned with OKEN Scanner

Fracțiunea din concentrația în platou care se realizează după cele n doze administrate este :

$$f = 1 + \frac{k_{el} \cdot e^{-nk_a\tau}}{k_a - k_{el}} - \frac{k_a \cdot e^{-nk_{el}\tau}}{k_a - k_{el}} \tag{251}$$

În cazul administrării extravasculare această fracție este o funcție complexă de parametri k_a, k_{el} și τ. Numai în cazul în care constanta de absorbție este mult mai mare decît cea de eliminare ($k_a/k_{el} \geq 10$), relația anterioară se reduce la forma simplă, cunoscută de la administrarea i.v.

$$f = 1 - e^{-nk_{el}\tau}$$

Dacă nu se satisface această condiție, atunci f va fi dependent de k_a ; și anume cu cît va fi mai mică valoarea lui k_a cu atît va fi necesar un timp mai îndelungat pentru atingerea fracției cerute din concentrația platou.

Pentru a se elimina acest timp și a realiza de la începutul tratamentului concentrația minimă eficientă se folosește și în cazul administrării extravazale *doza de șoc, de atac,* sau de *încărcare*. Deci prin administrarea acestei doze, D^* se va obține o concentrație minimă (C^1_{min}) egală cu concentrația asimptotică minimă C_{min}.

$$\frac{k_a \cdot F \cdot D^*}{V_d(k_a - k_{el})}(e^{-k_{el}\tau} - e^{-k_a\tau}) = \frac{k_a F D_0}{V_d(k_a - k_{el})}\left(\frac{e^{-k_{el}\tau}}{1 - e^{-k_{el}\tau}} - \frac{e^{-k_a\tau}}{1 - e^{-k_a\tau}}\right)$$

de unde

$$D^* = D \cdot \frac{1}{(1 - e^{-k_{el}\tau})(1 - e^{-k_a\tau})} \tag{252}$$

În cazul în care noua doză este administrată după ce s-a atins maximul concentrației plasmatice dat de doza anterioară, deci cînd predominantă este viteza de eliminare, relația (252) se simplifică :

$$D^* = D \frac{1}{1 - e^{-k_{el}\cdot\tau}} \tag{253}$$

deoarece termenul $e^{-k_a\tau}$ se apropie de zero.

Relația (253) este identică cu cea folosită pentru calculul dozei de atac în cazul administrării i.v.

Scanned with OKEN Scanner

3.2. MODELUL BICOMPARTIMENTAT

3.2.1. ADMINISTRARE INTRAVENOASĂ RAPIDĂ

Funcţia care exprimă concentraţia sanguină (compartimentul central) în cazul acesta este

$$C = A_0 \cdot e^{-\alpha t} + B_0 \cdot e^{-\beta t}$$

Pentru n doze administrate, concentraţia minimă va fi dată de relaţia:

$$C_{min} = \underbrace{A_0 \cdot e^{-\alpha\tau} + B_0 \cdot e^{-\beta\tau}}_{\text{a } n-a \text{ doză}} + \underbrace{A_0 \cdot e^{-2\alpha\tau} + B_0 \cdot e^{-2\beta\tau}}_{\text{a } (n-1)\text{-a doză}} + \ldots + \underbrace{A_0 \cdot e^{-n\alpha\tau} + B_0 \cdot e^{-n\beta\tau}}_{\text{1-a doză}} \quad (254)$$

sau grupînd termenii şi scoţind pe $A_0 \cdot e^{-\alpha\tau}$, respectiv pe $B_0 \cdot e^{-\beta\tau}$ factori comuni:

$$C_{min} = A_0 \cdot e^{-\alpha\tau}(1 + e^{-\alpha\tau} + \ldots + e^{-(n-1)\alpha\tau}) + B_0 \cdot e^{-\beta\tau}(1 + e^{-\beta\tau} + \ldots + e^{-(n-1)\beta\tau})$$

şi recunoscînd parantezele ca fiind suma termenilor progresiei geometrice cunoscute, vom avea:

$$\boxed{C_{min} = A_0 \frac{1 - e^{-n\alpha\tau}}{1 - e^{-\alpha\tau}} \cdot e^{-\alpha\tau} + B_0 \frac{1 - e^{-n\beta\tau}}{1 - e^{-\beta\tau}} \cdot e^{-\beta\tau}} \quad (255)$$

ecuaţie ce permite calculul concentraţiei minime după n doze administrate.

Cînd $n = \infty$, se obţine concentraţia asimptotică minimă:

$$\boxed{C_{min} = A_0 \frac{e^{-\alpha\tau}}{1 - e^{-\alpha\tau}} + B_0 \cdot \frac{e^{-\beta\tau}}{1 - e^{-\beta\tau}}} \quad (256)$$

Pentru a putea exprima concentraţia asimptotică minimă în funcţie de doză, va trebui în primul rînd să exprimăm cele

Scanned with OKEN Scanner

două constante A_0 și B_0 în funcție de doză. Ne vom folosi de ecuațiile cunoscute (112):

$$A_0 = \frac{D}{V_c}\,\frac{(\alpha - k_{21})}{(\alpha - \beta)}\,;\quad B_0 = \frac{D}{V_c}\,\frac{(k_{21} - \beta)}{(\alpha - \beta)}$$

Înlocuind relațiile 112 în ecuația (256) vom obține:

$$\boxed{C_{min} = \frac{D}{V_c}\left(\frac{\alpha - k_{21}}{(\alpha - \beta)(1 - e^{-\alpha\tau})} \cdot e^{-\alpha\tau} + \frac{k_{21} - \beta}{(\alpha - \beta)(1 - e^{-\beta\tau})} \cdot e^{-\beta\tau}\right)} \tag{257}$$

În vederea obținerii concentrației asimptotice maxime ne vom folosi de relația generală (210) în care F va fi dat de relația (110):

$$C_{max} = \underbrace{A_0 + B_0}_{\text{a } n\text{-a doză}} + \underbrace{A_0 \cdot e^{-\alpha\tau} + B_0 \cdot e^{-\beta\tau}}_{\text{a } (n-1)\text{-a doză}} + \cdots + \underbrace{A_0 \cdot e^{-(n-1)\alpha\tau} + B_0 \cdot e^{-(n-1)\beta\tau}}_{\text{1-a doză}} \tag{258}$$

sau, după ce grupăm termenii și scoatem pe A_0, respectiv B_0 factori comuni:

$$C_{max} = A_0(1 + e^{-\alpha\tau} + \ldots + e^{-(n-1)\alpha\tau}) + B_0(1 + e^{-\beta\tau} + \ldots + e^{-(n-1)\beta\tau}) \tag{259}$$

Deci, folosindu-ne de relația care ne dă suma termenilor progresiei geometrice:

$$\boxed{C_{max} = A_0\,\frac{1 - e^{-n\alpha\tau}}{1 - e^{-\alpha\tau}} + B_0\,\frac{1 - e^{-n\beta\tau}}{1 - e^{-\beta\tau}}} \tag{260}$$

pentru n doze administrate.
Iar pentru $n = \infty$, concentrația asimptotică maximă va fi:

$$\boxed{C_{max} = \frac{A_0}{1 - e^{-\alpha\tau}} + \frac{B_0}{1 - e^{-\beta\tau}}} \tag{261}$$

Scanned with OKEN Scanner

Folosind un procedeu asemănător celui utilizat pentru C_{min} se poate exprima concentrația asimptotică maximă în funcție de doză :

$$C_{max} = \frac{D}{V_c}\left(\frac{\alpha - k_{21}}{(\alpha - \beta)(1 - e^{-\alpha\tau})} + \frac{k_{21} - \beta}{(\alpha - \beta)(1 - e^{-\beta\tau})}\right) \tag{262}$$

Gradul de acumulare calculat prin raportul C_{min}/C^1_{min} va fi dat de relația :

$$\frac{C_{min}}{C^1_{min}} = \frac{(\alpha - k_{21})\left(\frac{1}{1 - e^{-\alpha\tau}}\right)e^{-\alpha\tau} + (k_{21} - \beta)\left(\frac{1}{1 - e^{-\beta\tau}}\right)e^{-\beta\tau}}{(\alpha - k_{21})e^{-\alpha\tau} + (k_{21} - \beta)e^{-\beta\tau}} \tag{263}$$

Această relație fiind foarte complexă este mai puțin utilizată. Ea poate fi simplificată, în cazul în care noua doză se administrează după ce a avut loc distribuția între compartimente a dozei precedente, deci cînd termenul $e^{-\alpha\tau}$ devine foarte mic, apropiat de zero :

$$\frac{C_{min}}{C^1_{min}} = \frac{1}{1 - e^{-\beta\tau}} \tag{264}$$

Relația (264) este identică *ca formă* cu ecuația stabilită pentru modelul monocompartimentat.

Calculul *dozei de șoc, de atac sau de încărcare* se va face impunînd condiția cunoscută : concentrația minimă dată de doza de încărcare, D^*, să fie egală cu concentrația asimptotică minimă. Conform ecuației (255)

$$C^1_{min} = A_0 \cdot e^{-\alpha\tau} + B_0 \cdot e^{-\beta\tau}$$

sau ținînd cont de relațiile (112)

$$C^1_{min} = \frac{D^*}{V_c(\alpha - \beta)}\left[(\alpha - k_{21})\, e^{-\alpha\tau} + (k_{21} - \beta)e^{-\beta\tau}\right] \tag{265}$$

Egalînd relația (265) cu relația (257) se va putea obține doza de încărcare :

$$D^* = D\left[\frac{\left(\frac{\alpha - k_{21}}{1 - e^{-\alpha\tau}}\right)e^{-\alpha\tau} + \left(\frac{k_{21} - \beta}{1 - e^{-\beta\tau}}\right) \cdot e^{-\beta\tau}}{(\alpha - k_{21}) \cdot e^{-\alpha\tau} + (k_{21} - \beta)e^{-\beta\tau}}\right] \tag{266}$$

Scanned with OKEN Scanner

În cazul în care cea de a doua doză (doza de întreținere) va fi administrată în faza postdistributivă a dozei de încărcare, relația (266) va deveni

$$\boxed{D^* = D\frac{1}{1 - e^{-\beta\tau}}} \tag{267}$$

deoarece termenul $e^{-\alpha\tau}$ se apropie de zero.

3.2.2. ADMINISTRARE EXTRAVASCULARĂ

Ecuația care ne permite calcularea concentrației plasmatice (compartimentul central) a substanței medicamentoase în funcție de timp este o ecuație Bateman pentru modelul bicompartimentat:

$$C = C_0 \cdot k_a\Bigg(\underbrace{\frac{k_{21} - \alpha}{(k_a - \alpha)(\beta - \alpha)} \cdot e^{-\alpha t}}_{L} + \underbrace{\frac{k_{21} - \beta}{(k_a - \beta)(\alpha - \beta)} \cdot e^{-\beta t}}_{M} + \underbrace{\frac{k_{21} - k_a}{(k_a - \alpha)(k_a - \beta)} \cdot e^{-k_a \cdot t}}_{N}\Bigg) \tag{268}$$

sau făcînd notațiile indicate:

$$C = C_0 \cdot k_a(L \cdot e^{-\alpha t} + M \cdot e^{-\beta t} + N \cdot e^{-k_a t})$$

Conform ecuației (218) după n doze administrate:

$$C_{min} = \underbrace{C_0 k_a(L \cdot e^{-\alpha\tau} + M \cdot e^{-\beta\tau} + N \cdot e^{-k_a\tau})}_{\text{a n-a doză}} +$$

$$+ \underbrace{C_0 k_a(L \cdot e^{-2\alpha\tau} + M \cdot e^{-2\beta\tau} + N \cdot e^{-2k_a\tau})}_{\text{a (n−1)-a doză}} + \ldots +$$

$$+ \underbrace{C_0 k_a(L \cdot e^{-(n-1)\alpha\tau} + M \cdot e^{-(n-1)\beta\tau} + N \cdot e^{-(n-1)k_a\tau})}_{\text{a 2-a doză}} +$$

$$+ \underbrace{C_0 k_a(L \cdot e^{-n\alpha\tau} + M \cdot e^{-n\beta\tau} + N \cdot e^{-nk_a\tau})}_{\text{1-a doză}}$$

Scanned with OKEN Scanner

relație care se poate aduce sub o nouă formă, dînd pe $C_0 k_a$ factor comun și grupînd termenii care conțin aceleași exponențiale:

$$C_{min} = C_0 k_a [L\, e^{-\alpha\tau}(1 + e^{-\alpha\tau} + \ldots + e^{-(n-1)\alpha\tau}) + \\ + M\, e^{-\beta\tau}(1 + e^{-\beta\tau} + \ldots + e^{-(n-1)\beta\tau}) + \\ + N e^{-k_a\tau}(1 + e^{-k_a\tau} + \ldots + e^{-(n-1)k_a\tau})] \tag{269}$$

Substituind parantezele mici cu expresia care ne dă suma termenilor progresiei geometrice vom obține:

$$C_{min} = C_0 k_a \left(L \frac{1 - e^{-n\alpha\tau}}{1 - e^{-\alpha\tau}} e^{-\alpha\tau} + M \frac{1 - e^{-n\beta\tau}}{1 - e^{-\beta\tau}} \cdot e^{-\beta\tau} + \right. \\ \left. + N \frac{1 - e^{-nk_a\tau}}{1 - e^{-k_a\tau}} \cdot e^{-k_a\tau} \right) \tag{270}$$

Pentru cazul cînd $n = \infty$, se va obține concentrația asimptotică minimă:

$$C_{min} = C_0 k_a \left(L \frac{e^{-\alpha\tau}}{1 - e^{-\alpha\tau}} + M \frac{e^{-\beta\tau}}{1 - e^{-\beta\tau}} + N \frac{e^{-k_a\tau}}{1 - e^{-k_a\tau}} \right) \tag{271}$$

sau înlocuind constantele L, M și N cu valorile lor:

$$C_{min} = C_0 k_a \left| \frac{(k_{21} - \alpha)}{(k_a - \alpha)(\beta - \alpha)} \cdot \frac{e^{-\alpha\tau}}{1 - e^{-\alpha\tau}} + \right. \\ + \frac{(k_{21} - \beta)}{(k_a - \beta)(\alpha - \beta)} \cdot \frac{e^{-\beta\tau}}{1 - e^{-\beta\tau}} + \frac{(k_{21} - k_a)}{(k_a - \alpha)(k_a - \beta)} \cdot \\ \left. \cdot \frac{e^{-k_a\tau}}{1 - e^{-k_a\tau}} \right| \tag{272}$$

Ecuația (272) se va putea exprima și în funcție de doză, ținînd seama de relația: $C_0 = F \cdot D/V_c$.

Scanned with OKEN Scanner

Concentrația maximă va fi dată în cazul modelului bicompartimentat și pentru o singură doză de relația:

$$C_{max} = C_0 k_a (L \cdot e^{-\alpha t_{max}} + M \cdot e^{-\beta t_{max}} + N \cdot e^{-k_a t_{max}})$$

Pentru n doze administrate, în conformitate cu ecuația (270):

$$C_{max} = C_0 k_a \left(L \cdot \frac{1 - e^{-n\alpha\tau}}{1 - e^{-\alpha\tau}} \cdot e^{-\alpha t_{max}} + M \cdot \frac{1 - e^{-n\beta\tau}}{k - e^{-\beta\tau}} \cdot e^{-\beta t_{max}} + \right.$$

$$\left. + N \cdot \frac{1 - e^{-nk_a\tau}}{1 - e^{-k_a\tau}} \cdot e^{-k_a t_{max}} \right) \qquad (273)$$

iar pentru $n = \infty$, concentrația asimptotică maximă va fi:

$$C_{max} = C_0 k_a \left(L \frac{e^{-\alpha t_{max}}}{1 - e^{-\alpha\tau}} + M \frac{e^{-\beta t_{max}}}{1 - e^{-\beta\tau}} + N \frac{e^{k_a t_{max}}}{1 - e^{-k_a\tau}} \right) \qquad (274)$$

sau înlocuind constantele L, M și N:

$$C_{max} = C_0 k_a \left(\frac{(k_{21} - \alpha)}{(k_a - \alpha)(\beta - \alpha)} \cdot \frac{e^{-\alpha t_{max}}}{1 - e^{-\alpha\tau}} + \frac{(k_{21} - \beta)}{(k_a - \beta)(\alpha - \beta)} \cdot \right.$$

$$\left. \cdot \frac{e^{-\beta t_{max}}}{1 - e^{-\beta\tau}} + \frac{(k_{21} - k_a)}{(k_a - \alpha)(k_a - \beta)} \cdot \frac{e^{k_a t_{max}}}{1 - e^{-k_a\tau}} \right) \qquad (275)$$

și această relație poate fi exprimată în funcție de doză cu ajutorul relației $C_0 = F \cdot D/V_c$.

Valoarea lui t_{max} se poate calcula cu un procedeu asemănător celui descris la modelul monocompartimentat:

$$\frac{dC}{dt} = 0 \text{ pentru } t_{max}$$

deci

$$\frac{FDk_a}{V_c} \left[\frac{\alpha(k_{21} - \alpha)e^{-\alpha t_{max}}}{(k_a - \alpha)(\alpha - \beta)(1 - e^{-\alpha\tau})} - \frac{\beta(k_{21} - \beta)e^{-\beta t_{max}}}{(k_a - \beta)(\alpha - \beta)(1 - e^{-\beta\tau})} - \right.$$

$$\left. - \frac{k_a(k_{21} - k_a)e^{-k_a t_{max}}}{(k_a - \alpha)(k_a - \beta)(1 - e^{-k_a\tau})} \right] = 0 \qquad (276)$$

ecuație ce poate fi adusă sub forma:

$$X \cdot e^{-\alpha t_{max}} - Y \cdot e^{-\beta t_{max}} - Z \cdot e^{-k_a \cdot t_{max}} = 0 \qquad (277)$$

Scanned with OKEN Scanner

ecuație ce poate fi rezolvată doar prin procedee iterative de aproximații.

În același mod se va putea calcula t_{max} pentru prima doză derivînd ecuația (172), iar pentru aflarea lui t_{max} intermediar derivînd ecuația (175) și înlocuind pe n cu numărul dozei administrate.

Și în cazul modelului bicompartimentat, valoarea lui t_{max} variază în funcție de numărul dozei, cea mai mare valoare avînd tot t_{max} al primei doze.

Gradul de acumulare a substanței medicamentoase în organism în urma administrărilor extravasale repetate va fi dat de ecuația :

$$\frac{C_{min}}{C^1_{min}} = \frac{L \cdot \frac{1}{1-e^{-\alpha\tau}} \cdot e^{-\alpha\tau} + M \cdot \frac{1}{1-e^{-\beta\tau}} \cdot e^{-\beta\tau} + N \cdot \frac{1}{1-e^{-k_a\tau}} \cdot e^{-k_a\tau}}{L \cdot e^{-\alpha\tau} + M \cdot e^{-\beta\tau} + N \cdot e^{-k_a\tau}} \tag{278}$$

Dacă noua doză este administrată după ce a avut loc absorbția și distribuția dozei precedente (deci în faza postabsorbtivă și postdistributivă) atunci relația (278) devine :

$$\frac{C_{min}}{C^1_{min}} = \frac{1}{1-e^{-\beta\tau}} \tag{279}$$

identică cu cea de la administrarea i.v.

Doza de șoc, de încărcare, va fi dată de relația :

$$D^* = D \left[\frac{\frac{(k_{21}-\alpha)\cdot e^{-\alpha\tau}}{(k_a-\alpha)(\beta-\alpha)(1-e^{-\alpha\tau})} + \frac{(k_{21}-\beta)e^{-\beta\tau}}{(k_a-\beta)(\alpha-\beta)(1-e^{-\beta\tau})} + \frac{(k_{21}-k_a)e^{-k_a\tau}}{(k_a-\alpha)(k_a-\beta)(1-e^{-k_a\tau})}}{\frac{k_{21}-\alpha}{(k_a-\alpha)(\beta-\alpha)} \cdot e^{-\alpha\tau} + \frac{k_{21}-\beta}{(k_a-\beta)(\alpha-\beta)} \cdot e^{-\beta\tau} + \frac{k_{21}-k_a}{(k_a-\alpha)(k_a-\beta)} \cdot e^{-k_a\tau}} \right] \tag{280}$$

Dacă însă τ este suficient de mare pentru ca doza nouă să fie administrată în faza postabsorbtivă, și postdistributivă, relația dozei de încărcare va fi

$$D^* = D \frac{1}{1-e^{-\beta\tau}} \tag{281}$$

identică cu cea de la administrarea i.v.

* * *

Tratarea matematică a unor metode generale de rezolvare a ecuațiilor farmacocinetice este prezentată în Apendix 3.

Scanned with OKEN Scanner

1. Pla Delfina, J. M., Del Pozo, A., Medicamenta, *19*, 40, 1972; *19*, 193, 1973, *19*, 151, 1973.
2. Grégoire, Fr., J. Pharm. Belg, *27*, (1), 98, 1972; *27*, (3), 355, 1972; *27*, (5), 631, 1972.
3. Bieder, A., Gaillot, J., Ann. Pharm. Fr., *29*, (11), 553, 1971; *29*, (12) 619, 1971.
4. O'Reylly, W. J., Can. J. Pharm. Sci., *7* (3), 66, 1972.
5. Wagner, J. G., Nelson, E., J. Pharm. Sci., *52*, 610, 1963; *53*, 1392, 1964.
6. Wagner, J. G., Northam, J. I., ibid., *56*, 529, 1967.
7. Wagner, J. G., Metzler, C. M., ibid, *56*, 658, 1967; *58*, 87, 1969.
8. Wagner, J. G., J. Pharmacokin, Biopharm.: *2* (6), 469, 1974; *3* (1) 51, 1975.
9. Wagner, J. G. Northam, J. J., Alway, C. D., Carpenter, O. S., Nature, *207*, 1311, 1965.
10. Garrett, E. R., Int. J. Clin, Pharmacol., *3*, 193, 1969.
11. Mayersohn, M., Gibaldi, M., Amer. J. Pharm. Educ., *35* (1), 19, 1971.
12. van Rossum, J. M., în *Drug Design*, Ed. E. J. Ariëns, vol. 1, Acad. Press, New York, London, 1971.
13. Riegelman, S., Loo, J.C.K., Rowland, M., J. Pharm. Sci, *57*, 117, 1968.
14. Loo, J.C.K., Riegelman, S., ibid, *57*, 918, 1968.
15. Suzuki, T. Saitoh, Y., Chem. Pharm. Bull., *21* (7), 1458, 1973.
16. Gibaldi, M., Nagashima, R., Levy, G., J. Pharm. Sci., *58*, 193, 1969.
17. Gibaldi, M., ibid, *58*, 1133, 1969.
18. Gibaldi, M., Weintraub, H., ibid, *60*, 624, 1971.
19. Gibaldi, M., Perrier, D., ibid, *61*, 952, 1972.
20. Perrier, D., Gibaldi, M., J. Pharmacokin. Biopharm., *1* (1) 17, 1973.
21. Levy, G., Clin. Pharmacol. Therap., *16* (1) 130, 1974.
22. Loughnan, P. M., Sitar, D. S., Ogilvie, R. I., Neims, A. H., J. Ped., *88* (5) 869, 1976.
23. Gomeni, R., Latini, R., în *Drug disposition during development* Ed. P. L. Morselli, Spectrum Pub., 1977.
24. Mușețeanu, C., Bonciocat, N., Farmacia, *18*, 129, 1970.
25. Aramă, O., Rev. anal. numer. teor. aprox., *2* (1), 5, 1973.
26. Dost, F. H., *Grundlagen der Pharmakokinetik*, G. Thieme Verlag, Stuttgart, 1968.
27. Teorell, T., Arch. Int. Pharmacodyn., *147*, 358, 1924.
28. Pla Delfina, J. M., Del Pozo, A., *Manual de iniciacion a la biofarmacia (Farmacocinética aplicada)*, Ed. Romargraf, Barcelona, 1974.
29. Gibaldi, M., in *Theory and practice of industrial pharmacy*, Ed. L. Lachman, H. A. Lieberman, J. L. Kanig, Lea-Febiger, Philadelphia, 1970.

Scanned with OKEN Scanner

30. Wagner, J. G., *Biopharmaceutics and Relevant Pharmacokinetics*, Drug Intell Publ., Hamilton, Illinois, 1971.
31. Wagner, J. G., *Fundamentals of Clinical Pharmacocinetics*, Drug Intell. Publ., Hamilton, 1975.
32. Gibaldi, M. Perrier, D., *Pharmakokinetics*, Marcel Dekker, Nes York, 1975
33. Notari, R. E., *Biopharmaceutics and Pharmacokinetics*, 2-nd ed., Marcel Dekker, New York, 1975
34. Ritschel, W. A., *Handbook of Basic Pharmacokinetics*, Drug Intell. Pub., Hamilton, 1975.
35. Leucuța, S., *Introducere în biofarmacie*, Ed. Dacia, Cluj-Napoca, 1975.
36. Leucuța, S., Pop, R., Viața medicală, 27, 531-538, 1980.

Scanned with OKEN Scanner

Există anumite situaţii în care liniarizarea diferitelor curbe, prevăzută de către ecuaţiile farmacocinetice nu se realizează. În acest caz, excluzînd alegerea greşită a modelului de compartimentare, explicaţia constă în faptul că procesele studiate urmează o cinetică deosebită.

În general toate procesele de biotransformare, secreţie tubulară renală, secreţie biliară implică un sistem enzimatic sau de transport activ. Caracteristica acestor sisteme este *capacitatea de operare limitată cantitativ*. Cinetica unor astfel de procese specializate este descrisă de ecuaţia Michaelis-Menten:

$$-\frac{dC}{dt} = \frac{V_m \cdot C}{K_m + C} \qquad (282)$$

unde $-dC/dt$ este viteza de scădere a concentraţiei substanţei medicamentoase, V_m este viteza maximă teoretică a procesului, K_m este constanta lui Michaelis, iar C concentraţia substanţei medicamentoase la timpul t. Se poate observa din ecuaţia (282) că K_m este egal cu concentraţia substanţei medicamentoase pentru care viteza procesului este jumătate din viteza maximă ($-dC/dt = V_m/2$).

Trebuie menţionat că expresiile pentru V_m şi K_m sînt dependente de modelul farmacocinetic, deoarece ele sînt funcţii de parametrii de distribuţie şi eliminare.

Există două cazuri limită pentru cinetica Michaelis-Menten. Dacă K_m este cu mult mai mare decît C, ecuaţia (282) se reduce la

$$-\frac{dC}{dt} = \frac{V_m}{K_m} \cdot C \qquad (283)$$

Această ecuaţie are aceeaşi formă ca şi relaţiile care descriu eliminarea substanţei medicamentoase după o cinetică de ordinul întîi demonstrată anterior: 1. după administrarea i.v. în modelul monocompartimentat; 2. în faza postabsorbtivă, după

Scanned with OKEN Scanner

administrarea extravasală la același model; 3. în faza postabsorbtivă și postdistributivă în modelele multicompartimentate. Deci, în aceste cazuri, procesul se va desfășura conform farmacocineticii „liniare" cu mențiunea că de această dată constanta aparentă de eliminare va fi:

$$k_{el} = \frac{V_m}{K_m} \tag{284}$$

Din relația (284) se poate deduce că asocierea substanței medicamentoase cu o substanță care va produce o inducție enzimatică, deci va crește cantitatea de enzimă (implicit valoarea lui V_m), va avea ca efect o creștere a constantei aparente de eliminare.

Faptul că în mod frecvent, eliminarea substanței medicamentoase este observată ca fiind un proces de ordinul întîi, ne permite să tragem concluzia că nivelul concentrației substanței medicamentoase în organism (mai corect la locul procesului activ) în regimurile obișnuite de dozare, este mai mic decît constanta lui Michaelis, K_m, caracteristică procesului implicat.

Cîteva excepții notabile de la această comportare generală sînt etanolul, salicilații și difenilhidantoina. De asemenea, abateri marcate de la cinetica de ordinul întîi în procesul de eliminare au fost observate în diferite cazuri de intoxicații medicamentoase. În aceste ultime situații este destul de dificilă atribuirea acestor abateri unor capacități limitate de biotransformare sau unor efecte toxice ale medicamentului.

Celălalt caz limită al ecuației Michaelis-Menten este situația în care concentrația substanței medicamentoase este mult mai mare decît K_m:

$$-\frac{dC}{dt} = V_m \tag{285}$$

În acest caz, viteza procesului este independentă de concentrația substanței medicamentoase, procesul decurgînd cu o viteză constantă, V_m, deci o cinetică de ordinul zero (cazul etanolului, salicilaților).

Pentru o substanță medicamentoasă care este eliminată preponderent printr-un proces cu capacitate limitată, curba concentrației plasmatice în funcție de timp, în faza postabsorbtivă și postdistributivă, poate fi utilizată pentru determinarea celor două constante K_m și V_m. Această estimare necesită determinarea vitezei de modificare a concentrației plasmatice: $\Delta C/\Delta t$. Datele experimentale sînt tratate conform unei forme liniarizate a

Scanned with OKEN Scanner

ecuației Michaelis-Menten, cum ar fi expresia lui Lineweaver-Burk:

$$\frac{1}{\Delta C/\Delta t} = \frac{K_m}{V_m \cdot C} + \frac{1}{V_m} \tag{286}$$

Deci reprezentarea grafică a lui $1/(\Delta C/\Delta t)$ în funcție de $1/C$ va da o linie dreaptă cu interceptul la ordonată $1/V_m$ și panta K_m/V_m.

O altă expresie liniarizată este:

$$\frac{C}{\Delta C/\Delta t} = \frac{K_m}{V_m} + \frac{C}{V_m} \tag{287}$$

De această dată, reprezentînd grafic $C/(\Delta C/\Delta t)$ în funcție de C vom obține o dreaptă cu interceptul la ordonată K_m/V_m și panta $1/V_m$.

Expresia matematică care leagă concentrația substanței medicamentoase din organism de timp, pentru o substanță medicamentoasă *eliminată numai printr-un proces cu capacitate limitată*, poate fi calculată la modelul monocompartimentat prin integrarea ecuației Michaelis-Menten. Rearanjînd ecuația (282) obținem:

$$-\frac{dC}{C}(C + K_m) = V_m \cdot dt \tag{288}$$

sau

$$-dC - \frac{K_m \cdot dC}{C} = V_m \cdot dt \tag{289}$$

Prin integrarea ecuației (289) va rezulta:

$$-C - K_m \cdot \ln C = V_m \cdot t + J \tag{290}$$

unde J este constanta de integrare și se va determina din condițiile inițiale ($t = 0$; $C = C_0$):

$$J = -C_0 - K_m \ln C_0 \tag{291}$$

Substituind pe J în relația (290) și rearanjînd termenii obținem:

$$\boxed{V_m \cdot t = C_0 - C + K_m \ln \frac{C_0}{C}} \tag{292}$$

Scanned with OKEN Scanner

Din păcate, ecuația (292) nu poate fi rezolvată explicit pentru C. Se poate însă calcula cu ea timpul t la care concentrația inițială C_0 a scăzut la C. Deseori se folosește o formă modificată a ecuației (292):

$$V_m(t - t_0) = C_0 - C + K_m \ln \frac{C_0}{C} \tag{293}$$

unde t_0 = este timpul de la care variația concentrației substanței medicamentoase este guvernată doar de cinetică Michaelis-Menten.

Este plauzibil să se presupună că eliminarea substanței medicamentoase implică pe lîngă un proces cu capacitate limitată și un proces de ordinul întîi, paralel. În acest caz, viteza de scădere a concentrației plasmatice va fi dată de relația:

$$-\frac{dC}{dt} = K' \cdot C + \frac{V_m C}{K_m + C} \tag{294}$$

unde K' este constanta de viteză a procesului paralel de ordinul întîi.

Ecuația (294) poate fi adusă sub forma:

$$-\frac{dC}{dt} = \frac{K'C(K_m + C) + V_m C}{K_m + C} \tag{295}$$

sau

$$-\frac{dC}{dt} = \frac{C(K'K_m + V_m + K'C)}{K_m + C} = \frac{C(a + K'C)}{K_m + C} \tag{296}$$

unde $a = K'K_m + V_m$. Inversînd relația (296) și rearanjînd termenii vom obține:

$$\frac{dt}{dC} = \frac{-(K_m + C)}{C(a + K'C)} = \frac{-K_m}{C(a + K'C)} - \frac{1}{(a + K'C)} \tag{297}$$

Multiplicînd ambii membrii cu dC:

$$dt = \frac{-K_m}{(a + K'C)} \cdot \frac{dC}{C} - \frac{dC}{(a + K'C)} \tag{298}$$

care integrată va da:

$$t = -\frac{1}{K'} \ln (a + K'C) + \frac{K_m}{a} \ln \left(\frac{a + K'C}{C}\right) + J \tag{299}$$

Scanned with OKEN Scanner

Evaluîndu-l pe J la $t = 0$, unde $C = C_0$, vom avea

$$J = -\frac{K_m}{a} \ln \left(\frac{a + K'C_0}{C_0} \right) + \frac{1}{K'} \ln (a + K'C_0) \tag{300}$$

Substituind pe J în ecuația (299) și simplificînd, rezultă:

$$at = K_m \ln \frac{C_0}{C} + \left(\frac{a}{K'} - K_m \right) \ln \frac{a + K'C_0}{a + K'C} \tag{301}$$

sau deoarece $a = K'K_m + V_m$

$$\begin{aligned} (K'K_m + V_m)t &= K_m \ln \frac{C_0}{C} + \\ &+ \left(\frac{K'K_m + V_m}{K'} - K_m \right) \ln \frac{K'K_m + V_m + K'C_0}{K'K_m + V_m + K'C} \end{aligned} \tag{302}$$

de unde:

$$t = \frac{1}{K'K_m + V_m} \left(K_m \ln \frac{C_0}{C} + \frac{V_m}{K'} \ln \frac{(C_0 + K_m)K' + V_m}{(C + K_m)K' + V_m} \right) \tag{303}$$

Nici această ecuație nu permite o soluție explicită pentru C.

Ambele ecuații, (292) și (303), indică faptul că timpul necesar pentru reducerea cu 50% a concentrației inițiale *este dependent de doză* (fig. 4.1).

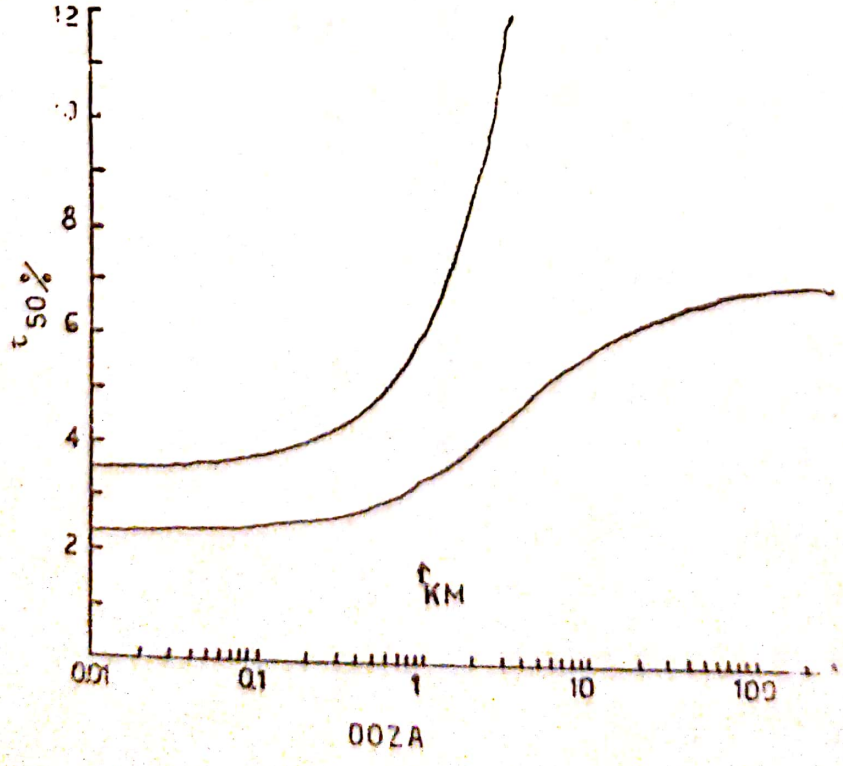


Fig. 4.1. Dependența timpului de înjumătățire biologică de doza administrată în cazul unei farmacocinetici neliniare.

Scanned with OKEN Scanner

În cazul cînd eliminarea substanței medicamentoase se face printr-un proces de ordinul întîi, compoziția produșilor de excreție este constantă, independentă de doză. Dacă însă o substanță medicamentoasă este eliminată prin procese paralele, unul de ordinul întîi și celălalt cu o cinetică Michaelis — Menten ducînd la formarea de doi metaboliți X și Y (X fiind metabolitul ce se formează prin procesul cu capacitate limitată), fracția din doză care este transformată în metabolitul X descrește odată cu creșterea dozei, în timp ce fracția din doză care este transformată în metabolitul Y va crește proporțional cu creșterea dozei. Acest lucru are drept rezultat o modificare a compoziției produșilor de eliminare dependent de doza administrată.

Compoziția produșilor de eliminare se va modifica pentru aceeași doză în funcție de viteza de absorbție a substanței medicamentoase. Astfel, cu cît absorbția este mai rapidă, cu atît mai mare va fi concentrația substanței medicamentoase în plasmă și cu atît fracția din doză transformată în metabolitul X va fi mai mică. O absorbție mai lentă conduce la nivele plasmatice scăzute și cu atît mai completă va fi transformarea substanței medicamentoase în metabolitul X.

Un parametru des utilizat în studiile de farmacocinetică este *aria de sub curbă*, mărime exprimată în modelul monocompartimental de relația:

$$\int_0^\infty C \cdot dt = \frac{D}{V_d \cdot k_{el}} \tag{304}$$

iar în modelele multicompartimentale, în care eliminarea are loc din compartimentul central, de relația:

$$\int_0^\infty C \cdot dt = \frac{D}{V_c \cdot \beta} \tag{305}$$

Aria de sub curba concentrațiilor plasmatice în funcție de timp este un parametru care, în cazul eliminării printr-un proces de ordinul întîi, va fi direct proporțional cu doza administrată, fapt ce reiese și din relațiile anterioare.

În cazul în care eliminarea substanței medicamentoase se face printr-un proces cu capacitate limitată, aria de sub curbă nu va mai fi proporțională cu doza.

Scanned with OKEN Scanner

Pentru modelul monocompartimentat într-o administrare i.v. se poate calcula această arie cu relația:

$$\int_0^{\infty} C \cdot dt = \int_0^{C_0} t \cdot dC \tag{306}$$

sau înlocuind pe t cu expresia lui din (292):

$$\int_0^{\infty} C \cdot dt = \int_0^{C_0} \left(\frac{C_0}{V_m} - \frac{C}{V_m} + \frac{K_m}{V_m} \ln C_0 - \frac{K_m}{V_m} \ln C \right) \cdot dC \tag{307}$$

Deoarece $\int dx = x$; $\int x \cdot dx = x^2/2$ și $\int \ln x dx = x(\ln x) - x$ vom obține:

$$\int_0^{\infty} C dt = \left[\frac{C_0}{V_m} C - \frac{C^2}{2V_m} + \frac{K_m (\ln C_0) C}{V_m} - \frac{K_m (\ln C) C}{V_m} + \frac{K_m}{V_m} C \right]_0^C \tag{308}$$

Înlocuind pe C cu limitele de integrare, care sînt

$$C = C_0 \text{ pentru } t = 0$$
$$\text{și } C = 0 \text{ pentru } t = \infty$$

relația (308) devine:

$$\int_0^{\infty} C \cdot dt = \left[\frac{C_0^2}{V_m} - \frac{C_0^2}{2V_m} + \frac{K_m (\ln C_0) C_0}{V_m} - \frac{K_m (\ln C_0) C_0}{V_m} + \frac{K_m}{V_m} C_0 \right] \tag{309}$$

care se poate simplifica la:

$$\int_0^{\infty} C dt = \frac{C_0}{V_m} \left(\frac{C_0}{2} + K_m \right) \tag{310}$$

Pentru valori mici ale dozei administrate, astfel încît $K_m \gg C_0/2$, ecuația (310) se reduce la:

$$\int_0^{\infty} C dt = \left(\frac{K_m}{V_m} \right) C_0 = \left(\frac{K_m}{V_m} \right) \frac{D}{V_d} \tag{311}$$

Scanned with OKEN Scanner

În aceste condiții, aria de sub curbă este direct proporțională cu doza administrată.

Dacă însă doza crește peste o anumită limită, astfel încît $C_0/2 \gg K_m$, ecuația (310) va deveni:

$$\int_0^\infty C\,dt = \frac{C_0^2}{2V_m} = \frac{D^2}{2V_m V_d^2} \qquad (312)$$

Ecuația (312) arată că în aceste condiții aria de sub curbă va fi direct proporțională cu *pătratul dozei administrate*. Fiind o relație exponențială, mici modificări ale dozei vor duce la variații accentuate ale ariei.

Considerații asemănătoare se pot aplica și în cazul dozelor multiple, folosind concentrația plasmatică medie. Aria de sub curbă pentru o doză fixă se va modifica și ea în funcție de viteza procesului de absorbție.

BIBLIOGRAFIE

1. Wagner, J. G., *Biopharmaceutics and Relevant Pharmacokinetics*, Hamilton, Illinois Drug Intelligence Publications, 1971.
2. Perrier, D., Ashley, J. J., Levy, G., J. Pharmacokinet. Biopharm, *1*, 231, 1973.
3. Gibaldi, M., Perrier, D. *Pharmacokinetics*, Marcel Dekker N.Y., 1975.

Scanned with OKEN Scanner

5. BIODISPONIBILITATEA

5.1. EVALUAREA ŞI SEMNIFICAŢIA CLINICĂ A BIODISPONIBILITĂŢII

Biodisponibilitatea se referă la cantitatea de substanţă medicamentoasă care ajunge nemodificată în circulaţia generală, din doza administrată într-o formă famaceutică, precum şi la viteza cu care are loc acest proces (1).

Evaluarea biodisponibilităţii medicamentelor constituie o problemă centrală a biofarmaciei. Biofarmacia este o disciplină a ştiinţelor farmaceutice care se ocupă cu studiul factorilor care influenţează cinetica eliberării substanţei medicamentoase din forma farmaceutică administrată şi a absorbţiei sale în circulaţia sistemică, acţionînd pentru optimizarea acestor procese în conformitate cu necesităţile terapeutice. Datorită existenţei unei relaţii directe, în cele mai multe cazuri, între mărimea şi viteza absorbţiei, pe de o parte, şi efectul biologic pe de altă parte, evaluarea biodisponibilităţii permite optimizarea formulării medicamentelor în vederea determinării apariţiei, intensităţii şi duratei răspunsului biologic în conformitate cu cerinţele unei terapii medicamentoase raţionale (2).

Se recunoaşte astăzi că atît calea de administrare cît şi formularea medicametelor, pot influenţa semnificativ biodisponibilitatea substanţelor medicamentoase din forma farmaceutică administrată. Cu excepţia medicamentelor administrate intravascular, în circulaţia generală nu ajunge decît o fracţiune din doza administrată. Un progres al farmacoterapiei în ultimii ani l-a constituit tocmai faptul că a demonstrat existenţa unei biodisponibilităţi incomplete şi variabile a produselor farmaceutice şi a stabilit unele din cauzele care o determină. Aceasta constituie premisa unei formulări optime a medicamentelor, în conformitate cu necesităţile terapeutice.

Studiul biodisponibilităţii se referă la: 1) determinarea efectului „primului pasaj", adică al cantităţii de substanţă medicamentoasă metabolizată la nivelul mucoasei intestinale şi mai

Scanned with OKEN Scanner

ales a ficatului, din doza administrată pe cale orală, sau, în general, pe calea sistemului portal hepatic ; 2) determinarea eficienței absolute a absorbției și a vitezei de absorbție a substanței medicamentoase administrate într-o formă farmaceutică pe o cale ce necesită un proces absorbtiv, comparativ cu aceeași doză administrată intravenos, aceluiași subiect ; 3) determinarea eficienței relative a absorbției și a vitezei relative de absorbție, în studii comparative de biodisponibilitate, între două sau mai multe forme farmaceutice ale unei substanțe medicamentoase, care se se administrează numai pe cale orală sau pe o cale de administrare alta decît cea venoasă sau arterială (3).

Biodisponibilitatea nu se referă la ceea ce se întîmplă cu substanța medicamentoasă după ce a ajuns în circulația sistemică: distribuția, biotransformarea, excreția, legarea de locurile active sau inactive. Aceste procese influențează concentrația substanței medicamentoase în organism, dar nu biodisponibilitatea, care este însă primul din mulți factori care determină relația între doza administrată într-un medicament și intensitatea răspunsului farmacodinamic.

Evaluarea biodisponibilității are implicații directe în controlul de calitate al medicamentelor, permițind stabilirea fie a bioechivalenței, fie a neechivalenței biodisponibilității tuturor loturilor unui produs farmaceutic, precum și în stabilirea eventualei bioechivalențe a unor produse farmaceutice diferite, echivalente chimic, deci conținînd aceeași doză a substanței medicamentoase, chiar în același tip de formă farmaceutică, dar formulate diferit. Aceste obiective sînt utile aprecierii eficienței terapeutice datorită faptului că biodisponibilitatea medicamentelor determină frecvent viteza și cantitatea cu care moleculele substanței medicamentoase ajung în compartimentul biofazei (în vecinătatea receptorilor biologici), unde, pe baza caracteristicilor structurale ale compusului bioactiv, are loc interacțiunea specifică cu receptorii biologici, apariția răspunsului biologic și a efectului farmacodinamic și clinic.

În cazurile în care nivelul medicamentos din organism este legat direct de răspunsul farmacologic, determinarea biodisponibilității se face *cu ajutorul farmacocineticii*, pe baza datelor experimentale, concentrațiile medicamentoase sanguine, serice sau plasmatice sau ale excreției urinare a substanței medicamentoase nemodificate, în funcție de timp (4—21). În cazurile în care substanța medicamentoasă este puternic legată de proteine, acționează prin metaboliți activi sau cînd locul de acțiune este un compartiment tisular, "profund", concentrațiile sanguine nu sînt legate direct de acțiunea medicamentului. În aceste

Scanned with OKEN Scanner

cazuri se efectuează *măsurători ale răspunsului farmacologic* în vederea evaluării biodisponibilității (exemplu, mărimea pupilei, presiunea sanguină, temperatura, presiunea intraoculară, ECG etc.). Determinarea biodisponibilității prin *măsurarea efectului clinic* este mai puțin utilizată, deoarece acesta este dificil de evaluat cantitativ. Uneori se folosesc *teste in vitro de determinare a disponibilității* substanțelor medicamentoase din forme farmaceutice : timpul de dezagregare al formelor farmaceutice solide, dizolvarea substanțelor medicamentoase din medicamentul testat sau difuzia sa prin membranele biologice după dizolvare. Testele in vitro au avantajul ușurinței de determinare și a reproductibilității, permițînd mai ales studiul unor factori ce pot influența procesele fizico-chimice menționate, în absența variabilelor fiziologice. Posibilitatea utilizării testelor in vitro pentru prevederea biodisponibilității este limitată pentru cazul în care parametri cinetici ai disponibilității in vitro se corelează bine cu cei ai biodisponibilității. Dintre testele in vitro, cel al dizolvării se pare că are o valoare mai mare în prevederea biodisponibilității, în special în cazul substanțelor greu solubile, la care dizolvarea este un factor limitativ al absorbției (22—34).

Determinarea farmacocinetică a biodisponibilității urmează un anumit *protocol*. Determinările se fac de obicei pe voluntari sănătoși. Selecția subiecților în studiile de biodisponibilitate la om trebuie să fie riguroasă. Fie că se efectuează pe voluntari sănătoși, fie cu bolnavi care cooperează, cercetarea se va face în respectul celor mai scrupuloase norme morale și deontologice definite prin declarația de la Helsinki (35). Un mare avantaj al evaluării farmacocinetice îl constituie precizia determinărilor, în condițiile utilizării unui număr relativ mic de subiecți : 10—12 subiecți sînt suficienți, în general, pentru studii ce includ 2—4 tratamente. Se efectuează un experiment încrucișat : fiecare lot primește fiecare din produsele testate, spre a elimina cît mai mult variațiile individuale. Administrarea medicamentului se face în doză unică, doze repetate sau perfuzare continuă. Administrarea orală se face pe nemîncate. Numărul probelor trebuie să fie suficient, recoltarea se face pe o perioadă egală cu cel puțin 3 $t_{1/2}$ a substanței medicamentoase (probe de sînge), sau de 7 $t_{1/2}$ (la probele recoltate din urină). În acest fel, este posibilă evaluarea corectă a fazei absorbtive, a maximului concentrației cît și a fazei postabsorbtive, postdistributive, în care există numai procesul de eliminare (curbă monoexponențială). Metodologia determinării cantitative a substanței medicamentoase în probe trebuie să fie sensibilă, reproductibilă, specifică. În vederea

Scanned with OKEN Scanner

prelucrării datelor experimentale, se va alege modelul farmacocinetic corespunzător. Ecuaţiile aplicate la modelele liniare nu sînt valabile în cazul sistemelor neliniare. Rezultatele obţinute se prelucrează statistic. În final, se corelează parametrii farmacocinetici ai biodisponibilităţii cu testele disponibilităţii in vitro, precum şi cu eficienţa clinică.

În evaluarea biodisponibilităţii se pot face *anumite erori*, dintre care cîteva se vor exemplifica.

1. Compararea biodisponibilităţii unor medicamente echivalente chimic prin diferite metode de determinare cantitativă a substanţei medicamentoase (36) (fig. 5.1 ; fig. 5.2 ; fig. 5.3). Cur-

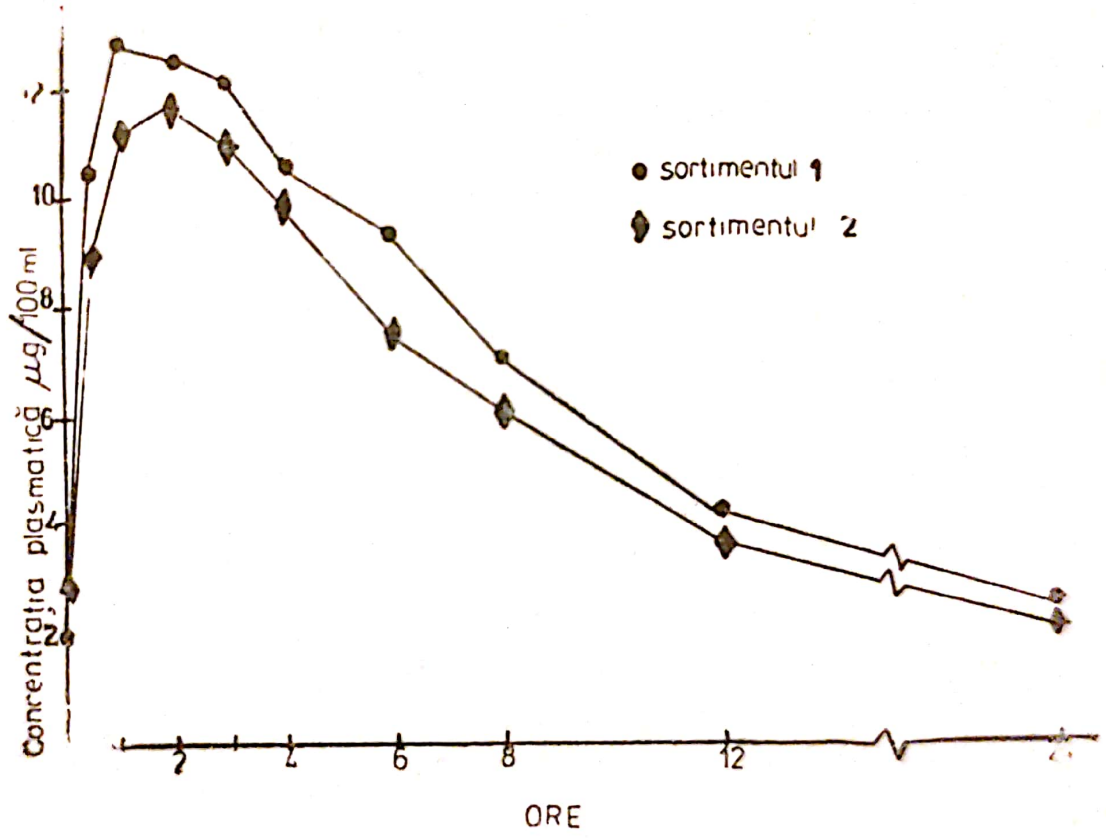


Fig. 5.1. **Concentraţiile medicamentoase plasmatice în funcţie de timp după administrarea în doză unică, oral, a două sorturi de comprimate ale unui steroid, la 24 adulţi. Determinare printr-o metodă de legare competitivă pe proteine.**

bele concentraţiilor medicamentoase în funcţie de timp, care rezultă din fiecare metodă, conduc la concluzia că medicamentele ar fi bioechivalente. La compararea valorilor absolute se poate însă remarca eroarea ce s-ar face în cazul în care un produs se determină cu o metodă şi alt produs prin altă metodă, şi se compară rezultatele între ele.

2. Diferite condiţii de studiu, în determinarea biodisponibilităţii unui produs farmaceutic, pot determina diferenţe

Scanned with OKEN Scanner

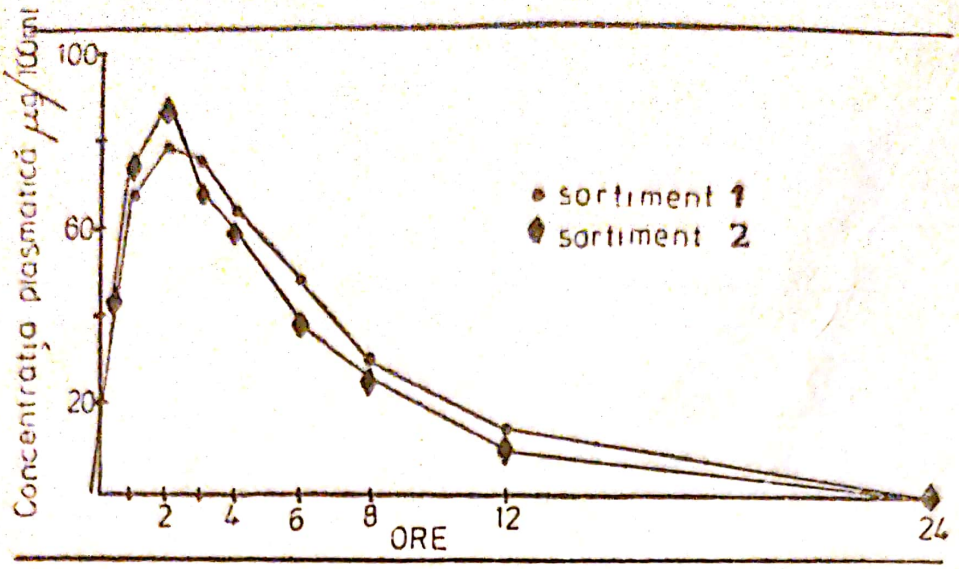


Fig. 5.2. Concentrațiile medicamentoase plasmatice în funcție de timp, după administrarea în doză unică, oral, a două sorturi de comprimate ale unui steroid, la 24 adulți. Determinare printr-o metodă radioimunologică.

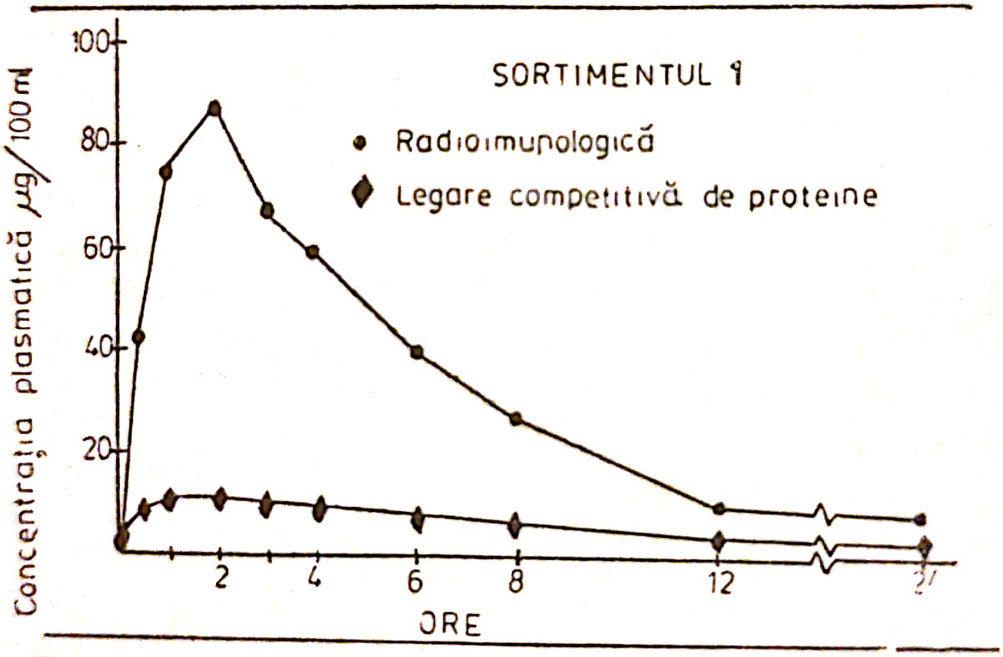


Fig. 5.3. Curbele nivelelor medicamentoase plasmatice în funcție de timp ale unui steroid, după o doză unică, oral, la 24 adulți, stabilite prin două metode de dozare diferite.

apreciabile a parametrilor urmăriți (fig. 5.4) (37). La produsul *A* timpul maximului este la 3 ore în ambele cazuri, dar mărimea acestuia se reduce o dată și jumătate prin schimbarea timpului dintre administrarea dozei și luarea mesei, iar suprafața de sub curbă în primele 12 ore este redusă cu 64%. La produsul *B*, mărimea ariei de sub curbă și maximul concentrației sînt asemănătoare, dar diferă timpul maximului cu o oră.

3. Frecvența recoltării probelor în studii diferite poate determina diferențe în mărimea calculată a absorbției (fig. 5.5).

Scanned with OKEN Scanner

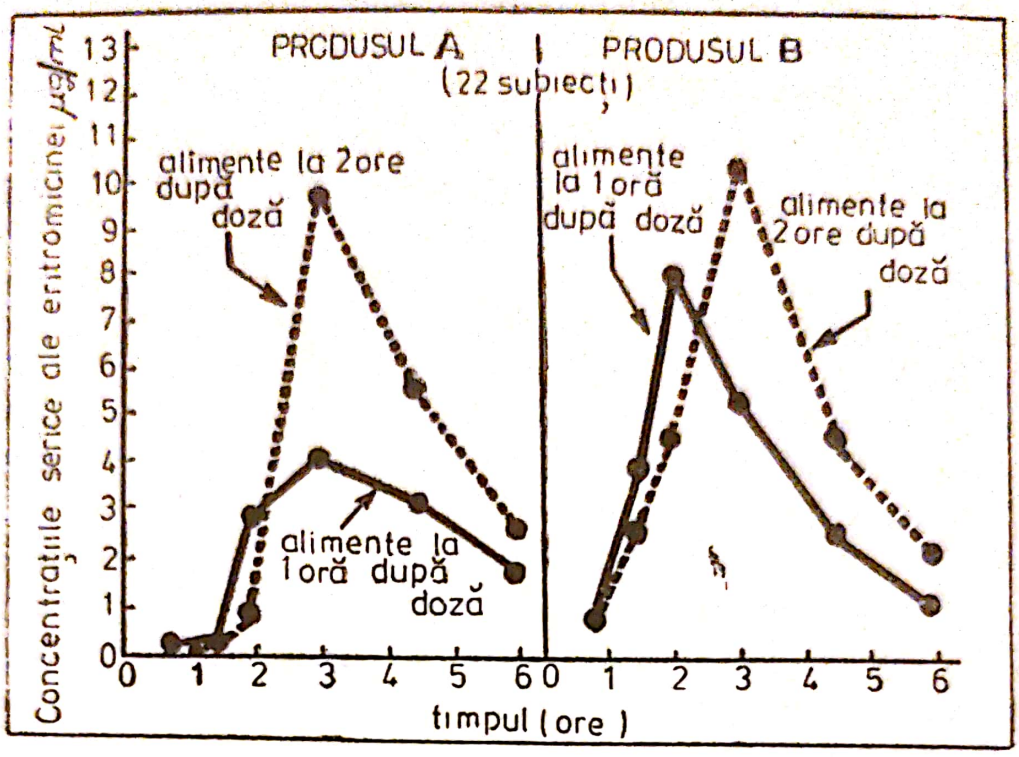


Fig. 5.4. Nivelele serice ale eritromicinei pentru două produse farmaceutice A și B, cînd intervalul între administrarea dozei și a alimentelor a fost de o oră sau două ore (22 subiecți pentru fiecare produs farmaceutic).

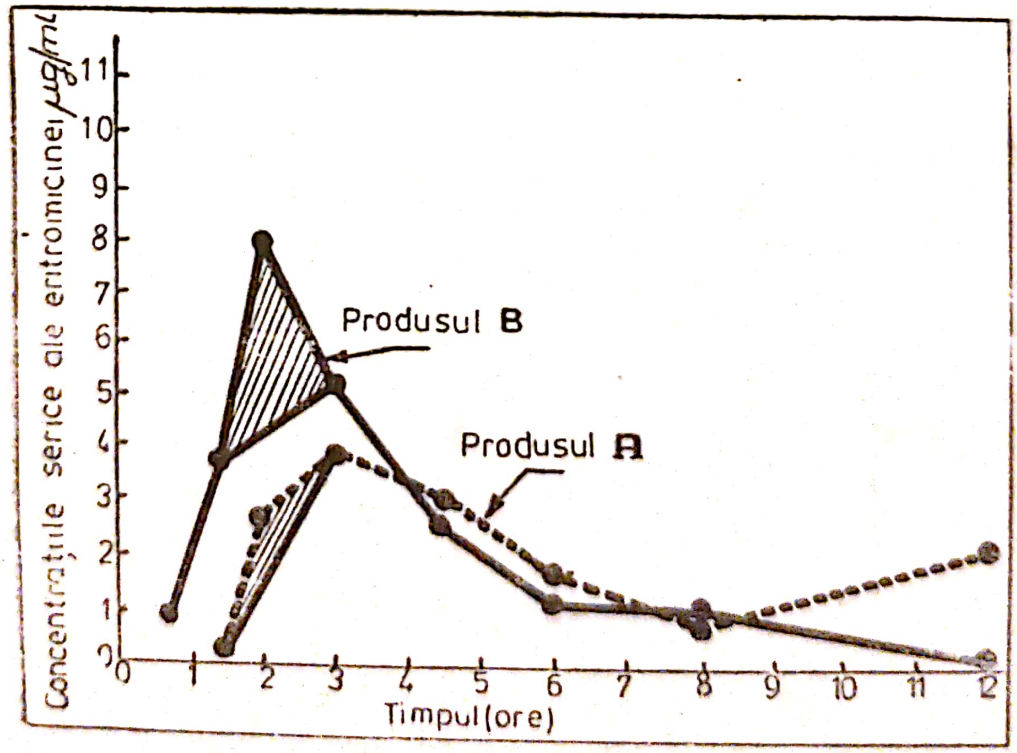


Fig. 5.5. Nivelele serice ale eritromicinei după administrarea orală a unei doze unice, în cazul a două sorturi medicamentoase, A și B, după o schemă standard de prelevare a probelor de sînge. (22 subiecți pentru fiecare produs farmaceutic).

Scanned with OKEN Scanner

Porțiunea haşurată arată mărimea cantității absorbite care nu s-ar lua în seamă dacă nu s-ar face și o prelevare a probelor la 2 ore după administrarea dozei. În acest fel, suprafața de sub curbă, în primele 6 ore, este redusă cu 14% la produsul *A* și cu 7% la produsul *B*.

4. Variații între diferite studii care determină biodisponibilitatea aceluiași medicament. În literatură, s-a semnalat existența unor diferențe semnificative între nivelul medicamentos sanguin produs de unele sortimente de oxitetraciclină echivalente chimic (38) (fig. 5.6). Aceste studii au fost repetate de alți cercetători (39), obținîndu-se valori similare. Comparînd însă curbele nivelului sanguin între cele două studii, s-au obținut diferențe la același produs (fig. 5.7).

5. Studiile de biodisponibilitate pot fi conduse în condiții care au o relație îndepărtată de modul utilizării clinice. Astfel, în cazul oxitetraciclinei, concentrația minimă eficientă este de 0,6 micrograme pe mililitru (40). Pe baza datelor prezentate în fig. 5.6 ar rezulta că produsele testate în comparație cu cel al inventatorului, nu ar fi corespunzătoare. Totuși oxitetraciclina este un produs care se administrează în doze repetate. Or, calculul C_{min} după administrarea repetată arată că în cazul tuturor

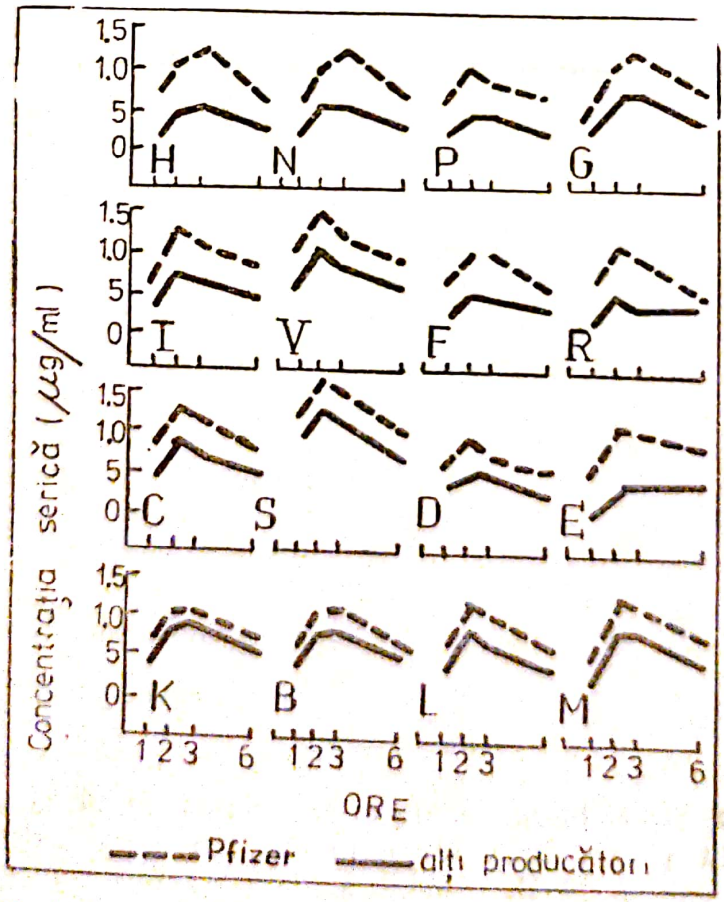


Fig. 5.6. Studii asupra nivelelor sanguine ale oxitetraciclinei după administrarea unor sorturi echivalente chimic.

Scanned with OKEN Scanner

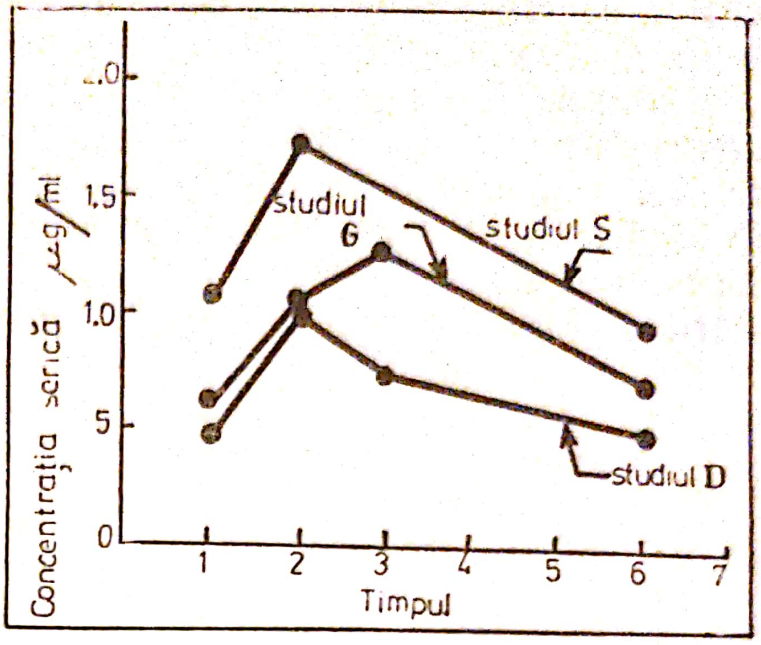


Fig. 5.7. Studii asupra nivelelor sanguine ale oxitetraciclinei; un singur lot, în trei studii diferite.

preparatelor testate, C_{min} este depășită, chiar și la cele la care mărimea absorbției după o doză unică s-a stabilit a fi doar 36% față de produsul de referință (40).

Corelarea biodisponibilității cu eficiența clinică se poate realiza prin evaluarea răspunsului terapeutic pe baza curbei doză (biodisponibilitate) — răspuns. În unele situații răspunsul biologic este condiționat de realizarea concentrației minime eficiente. În cazul corelării efectului farmacologic cu logaritmul cantității de substanță medicamentoasă din organism (al biodisponibilității, deci), cu cît panta curbei este mai mare, cu atît o reducere a mărimii biodisponibilității va determina o reducere mai mare a efectului (fig. 5.8). Dependent de înclinația pantei, reducerea biodisponibilității va avea sau nu o semnificație clinică. Astfel, o diferență în biodisponibilitate de 20% poate fi semnifi-

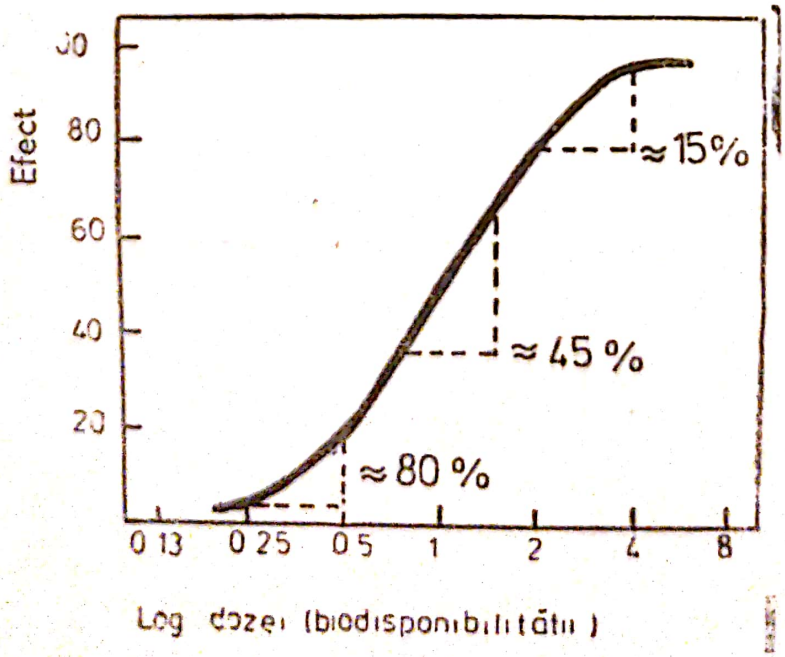


Fig. 5.8. Relația între log biodisponibilității și efectul biologic.

cativă pentru consecinţele terapeutice, clinice, în cazul substanţelor medicamentoase cu indice terapeutic mic, la care există pericolul depăşirii concentraţiilor maxime terapeutice, însoţit de efecte secundare şi toxice (exemplu glicozide cardiotonice, citotoxice, anticoagulante orale etc.). În aceste cazuri, diferenţele în biodisponibilitatea unor medicamente echivalente chimic, dar formulate diferit, pot determina, dependent şi de severitatea stării de boală, o neechivalenţă terapeutică (tabelul 5.1) (tabelul 5.2). Existenţa unui domeniu îngust al concentraţiilor medicamentoase sanguine, în cazul unui număr de substanţe medicamentoase puternic active, arată importanţa deosebită a realizării unei biodisponibilităţi constante a acestor medicamente. În schimb, la substanţe medicamentoase cu indice terapeutic mare, neechivlenţa biologică a unor medicamente echivalente chimic nu este semnificativă şi nu duce, de regulă, la neechivalenţa terapeutică. Spre exemplu, chiar o diferenţă de 100% în bio-

Tabelul 5.1

Substanţe medicamentoase pentru care s-a demonstrat neechivalenţa biologică între diferite produse farmaceutice (41)

Acetaminofen	Hidroclorotiazida	Riboflavina
Aminofilină	Metaqualona	Salicilamida
Ampicilină	Acid nalidixic	Spironolactona
Aspirină	Nitrofurantoina	Sulfadiazina
Cloramfenicol	Oxitetraciclina	Tetraciclina
Clordiazepoxid	Acidul PAS	Teofilina
Dextroamfetamina	Penicilina	Tolbutamida
Diazoxid	Penicilina V	Triamteren
Digoxina	Pentobarbital	Warfarina
Difenilhidantoina	Fenacetina	
Eritromicina	Fenilbutazona	
Griseofulvina	Prednison	

Tabelul 5.2

Substanţe medicamentoase pentru care s-a demonstrat neechivalenţa terapeutică între diferite produse medicamentoase (41)

Amfotericin B	Indometacin
Aspirina	Levodopa
Bishidroxicumarina	Nitrofurantoina
Digoxina	Prednison
Difenilhidantoina	Salicilat de sodiu
Eritromicina	Tiroida
	Tolbutamida

Scanned with OKEN Scanner

disponibilitate nu are semnificație terapeutică în profilaxia scorbutului cu vitamină C sau a faringitei streptococice cu penicilină. Prin urmare, bioechivalența unor medicamente este dată de o biodisponibilitate comparabilă, sensibil apropiată a substanței medicamentoase. Atunci cînd biodisponibilitatea a două preparate farmaceutice este semnificativ diferită, acestea se consideră bioneechivalente. *Echivalența terapeutică* a două medicamente este dată de o eficiență clinică și siguranță terapeutică sensibil apropiate. Neechivalența terapeutică este determinată de diferențe în biodisponibilitate între două preparate farmaceutice, care sînt responsabile de efecte terapeutice semnificativ diferențiate. În timp ce bioechivalența determină o echivalență terapeutică, neechivalența biologică nu duce însă obligatoriu la neechivalență terapeutică, decît în cazul substanțelor medicamentoase cu indice terapeutic mic (41).

Pe de altă parte, răspunsul bazat pe concentrația minimă eficientă este aplicabil la antibiotice, sulfamide, alți agenți chimioterapeutici, care trebuie să atingă o concentrație minimă în sînge sau în alte lichide ale organismului, spre a determina o acțiune bacteriostatică sau bactericidă. În acest tip de corelare, trebuie ținut seama de modul utilizării clinice a medicamentului (doză unică sau doze repetate), pentru a evalua corect informația despre biodisponibilitatea sa.

Cunoașterea biodisponibilității este necesară și în stabilirea regimurilor de administrare a dozelor de medicament în medicația repetată. Dacă în cazul medicației în doză unică, viteza de absorbție a substanței medicamentoase poate influența direct apariția, intensitatea și durata concentrației sale în sînge și implicit a efectului farmacologic (exemplu în cazul unui hipnotic), în medicația repetată, viteza de absorbție diferită a două preparate nu va determina practic diferențe în mărimea platoului. În schimb, variațiile în biodisponibilitate ale unor medicamente administrate aceluiași subiect, pot determina fluctuații ale concentrației medicamentoase în platou. O implicație a acestui fapt o constituie măsura de prevedere care ar trebui luată în clinică de a nu se înlocui sortimentul medicamentos cu care s-a obținut efectul terapeutic dorit, cu un altul, chiar echivalent chimic, deoarece în cazul unei biodisponibilități diferite a acestuia din urmă, ar putea să apară o modificare a intensității răspunsului biologic și a efectului farmacologic.

În cazul substanțelor medicamentoase cu un clearence hepatic ridicat, care suferă o metabolizare accentuată cu ocazia primului pasaj prin ficat și au deci o biodisponibilitate micșorată, se va recurge fie la modificarea dozei, fie la alegerea altei căi de

Scanned with OKEN Scanner

administrare care să evite sistemul portal hepatic. Acest lucru prezintă o importanță destul de mare, dat fiind numărul substanțelor medicamentoase la care coeficientul de eliminare hepatică este ridicat.

Desigur ar fi ideal ca biodisponibilitatea substanțelor medicamentoase din formele farmaceutice să fie totală, dar acest lucru nu este realizabil la multe medicamente administrate peroral (digoxină, guanetidină, bishidroxicumarină, propranolol etc). *Factorii care pot contribui la modificarea biodisponibilității* sînt diferiți: 1. Proprietățile fizico-chimice ale substanțelor medicamentoase (care determină inactivarea înaintea absorbției gastrointestinale, absorbție incompletă, biotransformare în intestin sau ficat); 2. Formularea formelor farmaceutice (caracteristicile fizice și chimice ale substanței medicamentoase, natura, cantitatea și reactivitatea excipienților, procedeul tehnologic utilizat la obținerea formei farmaceutice din substanța medicamentoasă împreună cu excipienții și adjuvanții necesari); 3. Interacțiunea cu alte substanțe endogene sau exogene în procesul absorbției; 4. Caracteristicile pacientului (sex, vîrstă, greutate, fenotip genetic etc) sau, în cazul administrării orale caracteristici la nivelul tractului gastrointestinal (pH, motilitate, floră microbiană, structură, irigarea sanguină, stări malabsorbtive, funcția hepatică etc.)

Din aceste considerente, ar fi ideală realizarea unei *disponibilități previzibile* (42, 43). În acest sens, progresele din domeniul științelor farmaceutice din ultimul timp permit realizarea unor preparate medicamentoase cu o biodisponibilitate relativ controlată. Acest fapt este realizabil atît ca urmare a unei manipulări galenice, cît și a utilizării unor precursori medicamentoși, derivați bioreversibili ai compușilor bioactivi care în organism eliberează substanța medicamentoasă cu viteza dorită și posedă totodată proprietăți biofarmaceutice convenabile. În acest fel, formularea medicamentelor se găsește astăzi sub impactul farmacocineticii, ceea ce constituie o premisă a optimizării sale și a efectului terapeutic (44).

Preocupările actuale și de perspectivă în biofarmacie sînt determinate de necesitatea studiului unor factori care influențează absorbția substanțelor medicamentoase; în acest scop este necesară cunoașterea cineticii de cedare a substanțelor medicamentoase din formele farmaceutice; realizarea unor modele in vitro care să simuleze cît mai bine condițiile care determină eliberarea și absorbția substanțelor medicamentoase in vivo; influența formulării asupra biodisponibilității și pe această bază, optimizarea formulării formelor farmaceutice; studiul bio-

Scanned with OKEN Scanner

disponibilității noilor medicamente, precum și a celor existente în consum, pentru stabilirea calității lor ; elaborarea unor standarde biofarmaceutice pentru fiecare clasă de medicamente. Aceste cercetări vor putea duce printr-un efort interdisciplinar coordonat, la realizarea unei biodisponibilități reproductibile sau a bioechivalenței medicamentelor. Desigur că aceasta nu va elimina și variabilitatea în biodisponibilitate, determinată de caracteristicile individuale ale pacienților, de stările patologice, de interacțiunile medicamentoase. Dar, în acest caz, medicamentul ar fi factorul cel mai puțin variabil, iar stabilirea regimului de administrare rațională a medicamentelor la cazul dat, va permite instaurarea unei posologii raționale și îmbunătățirea farmacoterapiei. În acest sens, în viitor, mare importanță va avea și la noi în țară orientarea clinică a farmaciei, prin aplicarea principiilor biofarmaceutice și farmacocinetice în formularea și administrarea medicamnetelor (45).

5.2. VITEZA DE ABSORBȚIE A SUBSTANȚELOR MEDICAMENTOASE DIN FORMELE FARMACEUTICE

Viteza de absorbție constituie un parametru al biodisponibilității cu implicații clinice în cazul medicamentelor care se administrează în doză unică. În acest caz, chiar dacă are loc absorbția întregii doze a substanței medicamentoase administrate într-o formă farmaceutică, este probabil ca efectul scontat, sau intensitatea dorită a răspunsului farmacologic, să nu se producă, în cazul în care viteza de absorbție este prea mică și astfel nu se atinge un nivel medicamentos sanguin corespunzător. Pe de altă parte, o viteză de absorbție foarte rapidă duce la reacții nedorite, în cazul în care concentrația maximă terapeutică este depășită.

Constanta vitezei de absorbție a unei substanțe medicamentoase este, în general, de ordinul întîi. Ea se poate evalua din date ale concentrațiilor medicamentoase plasmatice sau urinare. Modul determinării sale a fost redat în cap. 2.2.3 și 2.3.3. pentru modelul monocompartimentat și respectiv bicompartimentat.

5.3. MĂRIMEA ABSORBȚIEI

Mărimea absorbției unei substanțe medicamentoase reprezintă unul din parametri fundamentali ai biodisponibilității și este exprimată de aria cuprinsă sub curba concentrațiilor plas-

Scanned with OKEN Scanner

matice în funcție de timp $\left(\int_0^\infty C \cdot dt\right)$. Pentru ca absorbția să fie completă este necesară cedarea completă a substanței medicamentoase din forma farmaceutică și traversarea peretului gastrointestinal fără a suferi vreun proces de degradare chimică sau metabolică, trecerea prin ficat fără a fi metabolizată semnificativ, ajungînd astfel nemodificată în circulația sistemică. Circulația sistemică este reprezentată de sîngele venos (exclusiv sîngele sistemului venos portal în timpul fazei de absorbție) și sîngele arterial care transportă substanța medicamentoasă spre țesuturi. Determinarea cantitativă a biodisponibilității se poate face în două moduri. Cea mai corespunzătoare o reprezintă evaluarea biodisponibilității absolute. În acest caz se compară datele concentrațiilor plasmatice sau ale excreției urinare a substanței medicamentoase administrată într-o formă farmaceutică pe o cale care necesită un proces absorbtiv (oral, intramuscular etc.), cu cele obținute după administrarea intravenoasă a soluției substanței medicamentoase (prin administrare intravenoasă este asigurată disponibilitatea maximă, 100%). Un alt mod de evaluare a biodisponibilității îl constituie compararea mărimii absorbției unei substanțe medicamentoase dintr-o formă farmaceutică, cu aceea a unei forme farmaceutice considerată standard. În acest fel se determină biodisponibilitatea relativă a substanței medicamentoase. Procedeul se aplică atunci cînd administrarea intravenoasă nu este posibilă. În metodele farmacocinetice de determinare a biodisponibilității, care se vor discuta, se consideră că procesele sînt de ordinul întîi și independente de doză.

DETERMINAREA BIODISPONIBILITĂȚII DIN DATE ALE CONCENTRAȚIILOR PLASMATICE MEDICAMENTOASE

Cea mai cunoscută și utilizată metodă pentru determinarea biodisponibilității (*BD*) se bazează pe compararea suprafețelor de sub curba concentrațiilor plasmatice în funcție de timp, după administrare orală și intravenoasă.

$$BD(\%) = \frac{\left(\int_0^\infty C \cdot dt\right)_{or.}}{\left(\int_0^\infty C \cdot dt\right)_{i.v.}} \cdot 100 \qquad (313)$$

unde cantitățile de sub integrale reprezintă suprafețele de sub curba concentrațiilor plasmatice în funcție de timp, de la timpul

Scanned with OKEN Scanner

$t = 0$ la $t = \infty$, după administrare orală (*or*), respectiv intravenoasă (*i.v.*) a aceleeași doze a substanței medicamentoase. În cazul modelului monocompartimentat,

$$\left(\int_0^{\infty} C \cdot dt\right)_{i.v.} = \left(\frac{D}{V_d \cdot K_{el}}\right)_{i.v.} \tag{314}$$

unde D este doza intravenoasă, iar V_d și K_{el} sînt volumul de distribuție și respectiv, constanta vitezei de eliminare a substanței medicamentoase.

În cazul administrării orale,

$$\left(\int_0^{\infty} C \cdot dt\right)_{or.} = F\left(\frac{D}{V_d \cdot K_{el}}\right)_{or.} \tag{315}$$

unde F este fracțiunea din doza administrată care ajunge în circulația sistemică. Deci,

$$BD = F\left(\frac{D}{V_d \cdot K_{el}}\right)_{or} \Big/ \left(\frac{D}{V_d \cdot K_{el}}\right)_{i.v.} \tag{316}$$

La doze egale, $BD = F$

Pentru a reduce la minimum diferențele între V_d și K_{el} ale substanței medicamentoase administrate oral și intravenos, administrarea dozei pe cele două căi de administrare trebuie să se facă la același subiect. Pentru a corecta diferențele în mărimea suprafeței de sub curbă, cauzate de variabilitatea intraindividuală sau interindividuală, care determină schimbări în timpul de înjumătățire biologică, înlocuim în ecuația 316 pe K_{el}.

$$K_{el} = 0{,}693/t_{1/2}$$

$$F = BD\,\frac{(t_{1/2})_{i.v.}}{(t_{1/2})_{or.}} \tag{317}$$

sau

$$F = \frac{\left(\int_0^{\infty} C \cdot dt\right)_{or.}}{\left(\int_0^{\infty} C \cdot dt\right)_{i.v.}} \cdot \frac{(t_{1/2})_{i.v.}}{(t_{1/2})_{or.}} \tag{318}$$

Scanned with OKEN Scanner

În cazul administrării unor doze diferite la subiecţi care diferă în greutatea corporală (GC),

$$BD = \frac{\left(\int_0^{\infty} C \cdot dt\right)_{or.} \cdot \frac{D_{i.v.}}{GC \cdot K_{el}}}{\left(\int_0^{\infty} C \cdot dt\right)_{i.v.} \cdot \frac{D_{or}}{GC \cdot K_{el}}} \qquad (319)$$

Aprecierea suprafeţelor de sub curba concentraţiilor medicamentoase plasmatice în funcţie de timp se face prin procedee diferite: planimetric, tăierea şi cîntărirea la o balanţă analitică a ariilor

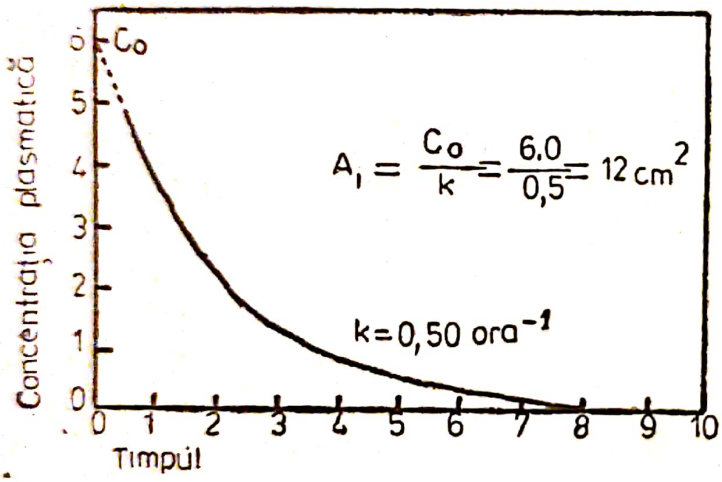


Fig. 5.9. Curba nivelului plasmatic al unei substanţe medicamentoase administrată intravenos.

de sub curbele concentraţiilor plasmatice în funcţie de timp sau cu regula trapezoidală. În fig. 5.9 şi fig. 5.10, calculul ariei de sub curbă (ASC) se face conform procedeului descris în Apendix 2.

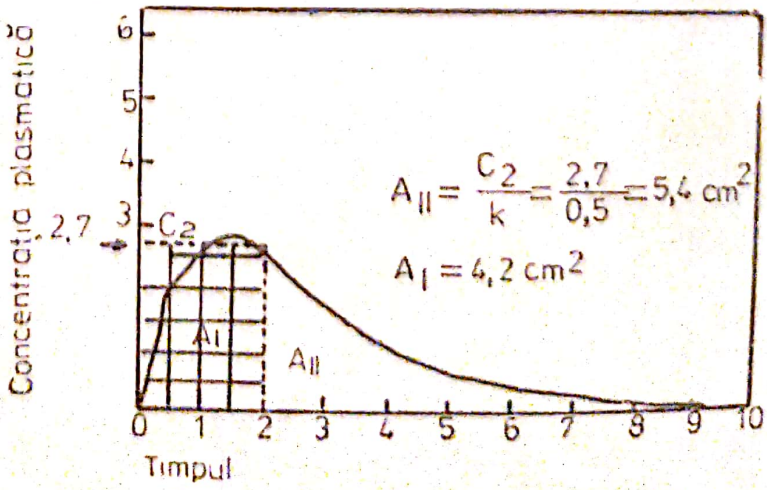


Fig. 5.10. Curba concentraţiilor plasmatice a substanţei medicamentoase din fig. 5—9 administrată peroral sub formă de comprimat, în aceeaşi doză.

Scanned with OKEN Scanner

BIODISPONIBILITATEA RELATIVĂ

În cazul unor anumite substanțe medicamentoase nu este posibilă administrarea intravenoasă. În astfel de situații se efectuează studii de biodisponibilitate relativă.

$$BD_{rel} = \frac{\left(\int_0^\infty C \cdot dt\right)_{or}}{\left(\int_0^\infty C \cdot dt\right)_{or}^{standard}} \qquad (320)$$

unde integrala numitorului reprezintă suprafața de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp, după administrarea substanței medicamentoase într-o formă farmaceutică socotită standard (dar nu intravenos), ca de exemplu sub formă de soluție, oral, sau un alt preparat farmaceutic care, în setul de determinări experimentale, are cea mai mare biodisponibilitate.

BIODISPONIBILITATEA ÎN STAREA DE ECHILIBRU STAȚIONAR DUPĂ ADMINISTRARE REPETATĂ

În cazul în care concentrațiile medicamentoase plasmatice după o doză unică sînt mici și deci greu măsurabile sau substanța medicamentoasă are $t_{1/2}$ foarte lung, necesitînd prelevarea de probe sanguine pe o perioadă foarte mare de timp, sau în cazul în care o anumită terapie nu poate fi întreruptă pentru a efectua studii de biodisponibilitate la bolnavi, se preferă determinarea biodisponibilității în starea de echilibru staționar (platou) a nivelelor medicamentoase plasmatice, după administrarea repetată a medicamentului. De obicei se determină biodisponibilitatea relativă în cazul unei medicații repetate pe cale orală.

În modelul monocompartimentat, suprafața de sub curba concentrației medicamentoase plasmatice în funcție de timp, pe durata unui interval de dozare, în platou, după o absorbție de ordinul întîi, va fi:

$$\left(\int_0^\tau \bar{C} \cdot dt\right)_{or} = \left(\frac{F \cdot D}{V_d \cdot k_{el}}\right)_{\omega} \qquad (321)$$

Scanned with OKEN Scanner

unde τ este intervalul de dozare iar $\bar{C}$ este concentrația medicamentoasă plasmatică în platou. În cazul unui medicament standard administrat repetat,

$$\left(\int_0^{\tau} \bar{C} \cdot dt\right)_{or}^{standard} = \left(\frac{F \cdot D}{V_d \cdot k_{el}}\right)_{el}^{standard} \tag{322}$$

deci biodisponibilitatea relativă va fi:

$$BD_{rel} = \frac{\left(\int_0^{\tau} \bar{C} \cdot dt\right)_{or}}{\left(\int_0^{\tau} \bar{C} \cdot dt\right)_{or}^{standard}} \tag{323}$$

Ambele medicamente se administrează cu aceeași frecvență și în doze suficiente spre a realiza concentrația de echilibru în platou. Ecuația de mai sus este independentă de modelul farmacocinetic. Pentru eliminarea variațiilor intraindividuale și interindividuale,

$$F_{rel} = \frac{\left(\int_0^{\tau} \bar{C} \cdot dt\right)_{or}}{\left(\int_0^{\tau} \bar{C} \cdot dt\right)_{or}^{standard}} \cdot \frac{(t_{1/2})_{or}^{standard}}{(t_{1/2})_{or}} \tag{324}$$

unde $t_{1/2} = 0{,}693/k_{el}$ în modelul monocompartimentat, și $t_{1/2} = 0{,}693/\beta$, în modelul bicompartimentat.

În modelul multicompartimentat, τ trebuie să fie suficient de mare spre a permite determinarea $t_{1/2}$ din porțiunea terminală liniară a curbei concentrațiilor plasmatice în timp, după încetarea administrării medicamentului. Determinarea ariilor de sub curbă se poate face prin regula trapezelor, prin tăierea și cîntărirea graficului etc.

DETERMINAREA BIODISPONIBILITĂȚII DIN DATE ALE EXCREȚIEI MEDICAMENTOASE ÎN URINĂ

Biodisponibilitatea unei substanțe medicamentoase care se elimină nemodificat în urină, într-o cantitate suficientă, poate fi apreciată prin compararea excreției sale totale, Q_u^{∞}, după o

Scanned with OKEN Scanner

unde τ este intervalul de dozare iar $\bar{C}$ este concentrația medicamentoasă plasmatică în platou. În cazul unui medicament standard administrat repetat,

$$\left(\int_0^{\tau} \bar{C} \cdot dt\right)_{or}^{standard} = \left(\frac{F \cdot D}{V_d \cdot k_{el}}\right)_{el}^{standard} \tag{322}$$

deci biodisponibilitatea relativă va fi:

$$BD_{rel} = \frac{\left(\int_0^{\tau} \bar{C} \cdot dt\right)_{or}}{\left(\int_0^{\tau} \bar{C} \cdot dt\right)_{or}^{standard}} \tag{323}$$

Ambele medicamente se administrează cu aceeași frecvență și în doze suficiente spre a realiza concentrația de echilibru în platou. Ecuația de mai sus este independentă de modelul farmacocinetic. Pentru eliminarea variațiilor intraindividuale și interindividuale,

$$F_{rel} = \frac{\left(\int_0^{\tau} \bar{C} \cdot dt\right)_{or}}{\left(\int_0^{\tau} \bar{C} \cdot dt\right)_{or}^{standard}} \cdot \frac{(t_{1/2})_{or}^{standard}}{(t_{1/2})_{or}} \tag{324}$$

unde $t_{1/2} = 0{,}693/k_{el}$ în modelul monocompartimentat, și $t_{1/2} = 0{,}693/\beta$, în modelul bicompartimentat.

În modelul multicompartimentat, τ trebuie să fie suficient de mare spre a permite determinarea $t_{1/2}$ din porțiunea terminală liniară a curbei concentrațiilor plasmatice în timp, după încetarea administrării medicamentului. Determinarea ariilor de sub curbă se poate face prin regula trapezelor, prin tăierea și cîntărirea graficului etc.

DETERMINAREA BIODISPONIBILITĂȚII DIN DATE ALE EXCREȚIEI MEDICAMENTOASE ÎN URINĂ

Biodisponibilitatea unei substanțe medicamentoase care se elimină nemodificat în urină, într-o cantitate suficientă, poate fi apreciată prin compararea excreției sale totale, Q_u^{∞}, după o

Scanned with OKEN Scanner

administrare orală şi intravenoasă :

$$BD = \frac{(Q_u^\infty)_{or}}{(Q_u^\infty)_{i.v.}} \qquad (325)$$

$$BD_{rel} = \frac{(Q_u^\infty)_{or}}{(Q_u^\infty)_{or}^{standard}} \qquad (326)$$

Aceste ecuaţii sînt independente de modelul farmacocinetic al substanţei medicamentoase. Din curbele din fig. 5.11 se constată că valoarea cantităţii $(Q_u^\infty)_{or} = 64$ mg iar $(Q_u^\infty)_{i.v.} = 80$ mg, deci $BD = \frac{64}{80} \cdot \frac{100}{200} = 0{,}40$ mg, sau, cu alte cuvinte, 40% din doza administrată oral s-a absorbit.

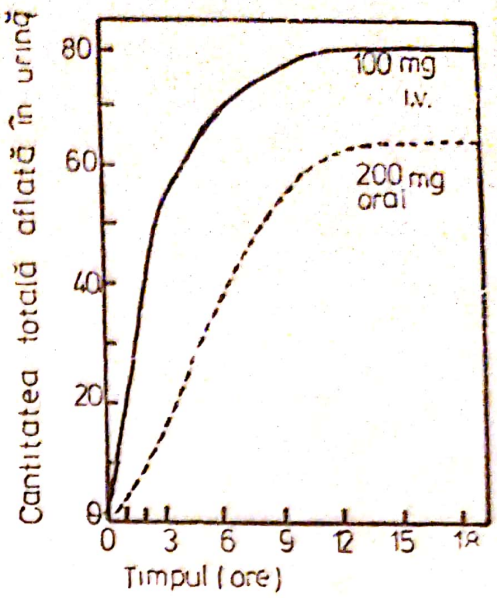


Fig. 5.11. Curbele excreţiei urinare cumulative a unei substanţe medicamentoase administrată în doză de 100 mg intravenos şi 200 mg peroral.

DETERMINAREA CONCENTRAŢIEI METABOLITULUI CA INDICIU AL DISPONIBILITĂŢII SUBSTANŢEI MEDICAMENTOASE

Acest proces se foloseşte cînd metoda de dozare a substanţei medicamentoase în sînge sau urină nu este corespunzătoare sau cînd substanţa se metabolizează integral.

$$BD = \frac{\left(\int_0^\infty C_m \cdot dt\right)_{or}}{\left(\int_0^\infty C_m \cdot dt\right)_{i.v.}} \qquad (327)$$

unde C_m este concentraţia metabolitului. Comparînd cantitatea totală a metabolitului excretat în urină după administrarea orală şi intravenoasă a substanţei medicamentoase,

$$BD = \frac{(M_u^\infty)_{or}}{(M_u^\infty)_{i.v.}} \qquad (328)$$

Se poate compara fie suprafaţa de sub curba concentraţiilor plasmatice în funcţie de timp, fie cantitatea totală a metabolitului excretat în urină, după administrarea fomei farmaceutice test şi standard, în doză unică, sau într-un interval de dozare

Scanned with OKEN Scanner

în faza de echilibru staționar, după o administrare repetată. Acest lucru nu se poate face în cazul existenței efectului primului pasaj, căci ar duce la supraestimarea biodisponibilității În schimb, aceste determinări sînt utile în cazul precursorilor medicamentoși, cînd metabolitul eliberat reprezintă specia chimică de interes terapeutic.

— *APRECIEREA BIODISPONIBILITĂȚII ABSOLUTE A SUBSTANȚELOR MEDICAMENTOASE CU CLEARANCE RENAL PERTURBABIL*

Acest lucru este realizabil și fără administrarea unei doze parenterale (48). Spre exemplu, o substanță medicamentoasă dă o arie sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp, ASC, în anumite condiții X (la administrare concomitentă cu un acidifiant urinar) și ASC' în condiții Y (la administrare concomitentă cu un alcalinizant urinar). Notăm cu Cl_{org}, Cl_R și Cl_{NR} clearance-ul total al organismului, clearance-ul mediu renal și clearance-ul nerenal în condițiile X și cu Cl'_{org}, Cl'_R, Cl'_{NR} în condițiile Y. FD este fracțiunea absorbită din doza administrată. Se presupune că sistemul este liniar, iar Cl_{NR}, F și constantele de schimb între compartimente sînt independente de perturbarea clearance-ului renal.

$$Cl_{org} = \frac{FD}{ASC} \tag{329}$$

deci

$$\Delta Cl_R = \frac{FD}{ASC} - \frac{FD}{ASC'} \tag{330}$$

sau

$$F = \frac{\Delta Cl_R}{D}\left|\frac{(ASC)(ASC)'}{ASC' - ASC}\right| \tag{331}$$

ori toți termenii ecuației se pot determina experimental fără referire la doza intravenoasă, deci BD absolută poate fi aproximată cu ajutorul acestei metode.

5.4. EFECTUL „PRIMULUI PASAJ"

În literatura de specialitate s-au semnalat numeroase cazuri în care mărimea cantității de substanță medicamentoasă care ajunge nemodificată în circulația sistemică sau se excretă în

Scanned with OKEN Scanner

urină, după administrarea unei doze unice a medicamentului, depinde într-o mare măsură de calea de administrare (49—51). Atunci cînd administrarea se face pe cale orală, fenomenul s-a putut explica, pe de o parte, prin metabolizarea într-o măsură semnificativă a substanței medicamentoase la nivelul intestinului, înaintea și pe durata procesului de absorbție. Pe de altă parte, substanțele medicamentoase care se administrează peroral, deci excluzînd absorbția limfatică în cazul administrării sublinguale sau bucale, precum și în cazul administrării intraperitoneale sau prin intermediul sistemului venos splenic sau portal (așa-numitele căi hepatice), ajung în circulația sistemică, deci și la nivelul circulației venoase periferice, care este locul obișnuit de prelevare a probelor de sînge în determinările farmacocinetice, aproape exclusiv pe calea sistemului portal hepatic. Dacă substanța medicamentoasă este metabolizată în ficat, suferă o biotransformare semnificativă înainte de a ajunge în circulația sistemică, în cazul în care s-a administrat pe o cale hepatică.

Această pierdere, prin eliminare metabolică, a unei fracțiuni semnificative din doza administrată pe o cale hepatică, ce are loc în ficat în timpul primului pasaj al substanței medicamentoase în circulația sistemică, este denumită, în general, ca efect al primului pasaj. Substanțele medicamentoase care sînt administrate subcutanat, intramuscular, sublingual, bucal (fără a se înghiți) sau într-o venă periferică (femurală, cefalică sau jugulară, deci așa-numitele căi periferice) intră direct în circulația venoasă periferică, ajungînd în țesuturi și organe. În aceste cazuri, mai puțin de 30% din doză traversează ficatul în timpul primului pasaj prin organism. Întrucît probele sanguine, prelevate pentru determinările farmacocinetice sînt luate, de regulă, dintr-o venă a circulației periferice, la stabilirea mărimii suprafețelor de sub curba concentrațiilor plasmatice în funcție de timp, după administrarea unei doze pe diferite căi de administrare, chiar în cazul în care absorbția este completă, se vor obține diferențe, dependent de calea de administrare. O biodisponibilitate mai redusă, după administrarea orală a dozei, s-a constatat la aspirină, propranolol, lidocaină, pentazocină, propoxifen, salicilamidă, aldosteronă, alprenolol, izoprenalină, metiltestosteronă etc. În unele cazuri, la aceasta contribuie și metabolizarea la nivelul intestinului (clorpromazina, aspirina, salicilamida, l-dopa etc.).

Scanned with OKEN Scanner

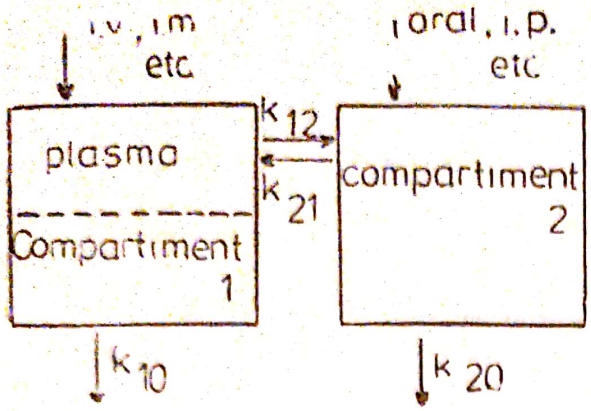


Fig. 5.12. Model farmacocinetic care ține seama de efectul primului pasaj.

Eliminarea semnificativă prin biotransformare în peretele intestinal sau la nivelul ficatului, în timpul primului pasaj al substanței medicamentoase administrate pe o cale hepatică, face ca utilizarea modelelor farmacocinetice discutate anterior să nu mai fie corespunzătoare. S-au propus, în consecință, modele farmacocinetice care țin seama de efectul primului pasaj (fig. 5.12) (49). În aceste modele, se consideră că eliminarea are loc și dintr-un compartiment distinct de compartimentul central (din care se fac prelevările de sînge).

Acest compartiment distinct, notat cu 2 în fig. 5.12, poate fi, de exemplu, sistemul hepato-portal sau alt organ de epurare, prin care substanța medicamentoasă absorbită este obligată să treacă înainte de a ajunge în circulația sistemică. În fig. 5.12, viteza variației cantității de substanță medicamentoasă în compartimentul 1 este dată de:

$$\frac{dQ_1}{dt} = k_{21}Q_2 - k_{12}Q_1 \qquad (332)$$

Considerînd că eliminarea are loc prin compartimentul 2 și administrarea se face direct în 1, se obține prin integrare următoarea expresie pentru concentrația substanței medicamentoase în 1:

$$C_1 = \frac{D^\circ(\alpha - k_{21} - k_{20})}{V_1(\alpha - \beta)} \cdot e^{-\alpha t} + \frac{D^\circ(k_{21} + k_{20} - \beta)}{V_1(\alpha - \beta)} \cdot e^{-\beta t} \qquad (333)$$

unde V_1 este volumul de distribuție al compartimentului 1 iar $C_1V_1 = D^\circ$ Deoarece integrala lui $A \cdot e^{-\alpha t}$ între $t = 0$ și $t = \infty$ este A/α, suprafața de sub curba concentrațiilor plasmatice, în funcție de timp, după administrarea intravenosă, va fi:

$$\left(\int_0^\infty C_1 \cdot dt\right)_{i.v.} = \frac{D^\circ(\alpha - k_{21} - k_{20})}{\alpha V_1(\alpha - \beta)} + \frac{D^\circ(k_{21} + k_{20} - \beta)}{\beta V_1(\alpha - \beta)} \qquad (334)$$

Scanned with OKEN Scanner

sau, după efectuarea calculelor,

$$\int_0^{\infty} C \cdot dt = \frac{D_0}{V_1}\left(\frac{k_{21} + k_{20}}{k_{12} \cdot k_{20}}\right) \tag{335}$$

deoarece $\alpha\beta = k_{12} \cdot k_{20}$

Viteza modificării cantității de substanță medicamentoasă în compartimentul 2 va fi:

$$\frac{dQ_2}{dt} = k_{12} \cdot Q_1 - k_{21} \cdot Q_2 - k_{20} \cdot Q_2 \tag{336}$$

De data aceasta, considerînd administrarea pe cale orală, întreaga doză va traversa compartimentul 2 înainte de a ajunge în compartimentul 1. Ca urmare, cantitatea eliminată, considerînd-o proporțională cu concentrația în acest compartiment 2, va fi mult mai mare, iar în circulația sistemică va ajunge o cantitate mai mică decît în primul caz. Soluția sistemului pentru compartimentul 1 va fi în acest caz:

$$C_1 = \frac{k_{21} \cdot D}{V_1(\alpha - \beta)}\left(e^{-\beta t} - e^{-\alpha t}\right) \tag{337}$$

Integrînd de la $t = 0$ la $t = \infty$ se obține aria de sub curba concentrațiilor medicamentoase în compartimentul 2, în funcție de timp, după administrarea orală:

$$\left(\int_0^{\infty} C_1 \cdot dt\right)_{or} = \frac{k_{21} \cdot D}{V_1(\alpha - \beta)}\left(\frac{1}{\beta} - \frac{1}{\alpha}\right) = \frac{k_{21} \cdot D(\alpha - \beta)}{V_1(\alpha - \beta)(\alpha\beta)} \tag{338}$$

deci

$$\left(\int_0^{\infty} C_1 \cdot dt\right)_{or} = \frac{D}{V_1}\left(\frac{k_{21}}{k_{12} \cdot k_{20}}\right) \tag{339}$$

căci $\alpha\beta = k_{12} \cdot k_{20}$

Presupunînd o absorbție completă a substanței medicamentoase administrate oral (adică întreaga doză ajunge în circulația venelor porte) se poate aprecia acum influența căii de administrare asupra absorbției substanței medicamentoase în circulația

Scanned with OKEN Scanner

generală în comparație cu aceeași doză administrată intravenos, sau efectul primului pasaj.

$$F = \frac{\left(\int_0^\infty C \cdot dt\right)_{or}}{\left(\int_0^\infty C \cdot dt\right)_{i.v.}} = \frac{k_{21}}{k_{21} \cdot + k_{20}} \tag{340}$$

În cazul în care eliminarea substanței medicamentoase se face *atît prin metabolizare hepatică, cît și prin excreție renală*, se poate afla cantitatea de substanță excretată nemodificat în urină:

$$\frac{dQ_u}{dt} - k_{10} \cdot Q_1 = k_{10} \cdot V_1 \cdot C \tag{341}$$

Integrînd de la $t = 0$ la $t = \infty$

$$Q_u^\infty = k_{10} \cdot V_1 \left(\int_0^\infty C \cdot dt\right) \tag{342}$$

După administrarea intravenoasă, nivelele medicamentoase în compartimentul 1 vor fi:

$$\frac{dQ_1}{dt} = k_{12} \cdot Q_2 - (k_{12} + k_{10})Q_1 \tag{343}$$

După rezolvarea sistemului se obține:

$$\left(\int_0^\infty C_1 \cdot dt\right)_{i.v.} = \frac{D}{V_1}\left(\frac{k_{21} + k_{20}}{\alpha\beta}\right) \tag{344}$$

căci

$$\alpha\beta = (k_{12} + k_{10})(k_{21} + k_{20}) - k_{12} \cdot k_{21}$$

După o administrare orală se află, similar, pentru compartimentul 1:

$$\left(\int_0^\infty C_1 \cdot dt\right)_{or} = \frac{D}{V_1}\left(\frac{k_{21}}{\alpha\beta}\right) \tag{345}$$

Scanned with OKEN Scanner

Înlocuind cu ecuația 344 și 345 integrala din ecuația 342 a cantității totale excretate nemodificat în urină:

$$(Q_u^\infty)_{or} = k_{10} \cdot Q \cdot \frac{k_{21}}{\alpha\beta} \tag{346}$$

$$(Q_u^\infty)_{i.v.} = k_{10} \cdot Q \cdot \left(\frac{k_{21} + k_{20}}{\alpha\beta}\right) \tag{347}$$

Fracțiunea dozei excretate nemodificat după administrare pe o cale ce implică efectul primului pasaj va fi:

$$F = \frac{(Q_u^\infty)_{or}}{(Q_u^\infty)_{i.v.}} = \frac{k_{21}}{k_{21} + k_{20}} \tag{348}$$

Conform ecuațiilor 340 și 348, aria de sub curba concentrațiilor medicamentoase plasmatice în funcție de timp și cantitatea de substanță excretată nemodificat în urină, după administrarea orală a dozei, vor fi mai mici decît cele observate după administrarea intravenoasă. Aceasta depinde de mărimea relativă a k_{21} și k_{20} pentru substanța în cauză. Dacă $k_{21} \gg k_{20}$, atunci cantitatea relativă absorbită și cea excretată nemodificat în urină sînt practic egale cu 1 și deci efectul primului pasaj este nesemnificativ. În schimb dacă $k_{20} \gg k_{21}$, ecuațiile amintite arată că practic toată doza administrată se va metaboliza în ficat înainte de a ajunge în circulația sistemică. În funcție de mărimea relativă a lui k_{21} și k_{20}, efectul primului pasaj va oscila între moderat și substanțial.

Din păcate, din punct de vedere practic, ecuațiile 340 și 348 nu se pot utiliza, întrucît constantele cinetice k_{12}, k_{21} și k_{20} nu pot fi determinate din date sanguine datorită echilibrului foarte rapid între compartimentul 1 și 2. Pentru rezolvarea acestei probleme sînt necesare unele considerații fiziologice în interpretarea modelului farmacocinetic din fig. 5.12.

Înmulțind numărătorul și numitorul ecuației 340 cu V_2 (volumul compartimentului 2) obținem:

$$F = \frac{k_{21} \cdot V_2}{k_{21} \cdot V_2 + k_{20} \cdot V_2} \tag{349}$$

Considerînd clearance-ul egal între cele două compartimente, $k_{12} \cdot V_1 = k_{21} \cdot V_2 = Cl_h$ = debitul fluxului sanguin prin ficat (cca 1,5 litri/min la om),

$$F = \frac{Cl_h}{Cl_h + k_{20} \cdot V_2} \tag{350}$$

Scanned with OKEN Scanner

și din relația 339 scoțînd pe $k_{20}V_2$ și ținînd seama că $k_{12}V_1 = k_{21}V_2$ avem:

$$k_{20} \cdot V_2 = \frac{D}{\left(\int_0^\infty C \cdot dt\right)_{or}} \tag{351}$$

unde D este doza administrată, și deci:

$$F = \frac{Cl_h}{Cl_h + \left[D / \left(\int_0^\infty C \cdot dt\right)_{or}\right]} \tag{352}$$

în cazul în care întreaga cantitate de substanță medicamentoasă s-a absorbit. În cazul în care absorbția a fost și ea incompletă, și doar o fracțiune F' din doza administrată s-a absorbit,

$$F = \frac{F' \cdot Cl_h}{Cl_h + \left[F' \cdot D / \left(\int_0^\infty C \cdot dt\right)_{or}\right]} \tag{353}$$

Înlocuind în ecuația 352 pe F cu raportul ariilor de sub curba concentrațiilor plasmatice orale față de cea după administrare intravenoasă, se obține, după simplificare,

$$F = 1 - \frac{D}{Cl_h \left(\int_0^\infty C \cdot dt\right)_{i.v.}} \tag{354}$$

unde D este doza administrată intravenos. $Cl_h = 22$ ml/min/kg. Ecuația redă mărimea cu care efectul primului pasaj contribuie la reducerea ariei de sub curba concentrațiilor medicamentoase, în timp, după administrarea orală, față de administrarea intravenoasă.

Cînd valoarea lui F din ecuația 340 este mai mică decît cea obținută cu ecuația 354, fie absorbția este incompletă, fie a avut loc o metabolizare la nivelul intestinului (prim pasaj intestinal). Dacă valoarea lui F este mai mare în ecuația 354 față de cea din 340, concentrația substanței medicamentoase în vena portă după administrarea orală este suficient de mare spre a satura enzimele de metabolizare, iar efectul primului pasaj nu va fi însemnat.

Scanned with OKEN Scanner

În cazul în care eliminarea substanței se face numai prin metabolizare hepatică, valoarea lui F s-a demonstrat a fi (50):

$$F = 1 - \frac{\text{Clearance-ul organismului}}{\text{Viteza fluxului sanguin hepatic}} \qquad (356)$$

Clearance-ul organismului $= (0{,}693/t_{12}) \cdot V_{d(aria)}$. Sau în ecuația 354 se înlocuiește raportul dozei cu suprafața de sub curbă cu clearance-ul organismului și se obține ecuația 356.

În cazul în care substanța medicamentoasă, care suferă efectul primului pasaj, se distribuie după o cinetică bicompartimentată, relația dintre eliminarea hepatică și clearance-ul organismului este mai complexă:

$$Cl_{org} = \frac{Q_h \cdot Cl_h}{Q_h + Cl_h}, \qquad (357)$$

unde Cl_{org} este clearance-ul organismului, Q_h este fluxul sanguin prin ficat, iar Cl_h este clearance-ul hepatic.

Implicațiile terapeutice ale efectului primului pasaj depind de natura sa și de indicele terapeutic al substanței medicamentoase. Efectul primului pasaj intestinal elimină o parte din substanța medicamentoasă înaintea absorbției sale. Importanța sa depinde de viteza absorbției. Creșterea dozei face ca efectul primului pasaj intestinal să fie neînsemnat. La formele retard însă, efectul primului pasaj intestinal poate scădea mult efectul terapeutic al preparatului peroral. În cazul efectului primului pasaj hepatic, importanța sa terapeutică este mai mare pentru substanțele cu indice terapeutic mic. La stabilirea dozei administrate se ține seama de cantitatea sustrasă prin metabolizare. Poate apare un risc de toxicitate în funcție de variațiile metabolice de origine diferită (inducție enzimatică, diferențe genetice, patologie). În aceste cazuri, este preferabil să se renunțe la calea peroralâ. Dacă în schimb indicele terapeutic este mare, creșterea dozei va da efectul dorit.

5.5. MEDICAȚIA CU FORME FARMACEUTICE CU CEDARE SUSȚINUTĂ

Preparatele farmaceutice cu acțiune susținută mențin concentrația medicamentoasă terapeutică în organism pe o perioadă mai mare de timp decît este posibil prin administrarea unei

Scanned with OKEN Scanner

cantități duble a unei doze obișnuite a medicamentului (care ar putea duce și la efecte toxice prin supradozaj), sau prin administrarea repetată a unei doze obișnuite, cînd, în intervalul dintre doze, concentrația plasmatică ar putea coborî sub nivelul minim eficient (fig. 5.13)(52—58).

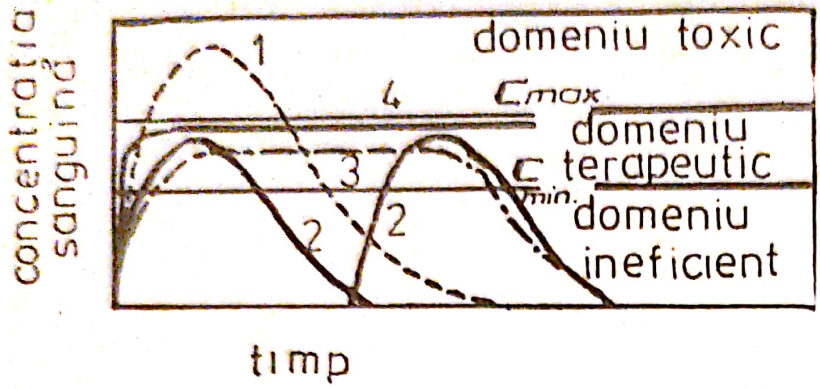


Fig. 5.13. Curbe ale concentrațiilor sanguine după administrarea unei doze unice (1), o doză unică dublă (2), un preparat cu acțiune prelungită (3) și unul cu acțiune susținută (4).

Pentru formele farmaceutice cu cedare susținută, în literatură se întîlnesc diferite denumiri: forme depot, retard, cu acțiune prelungită, cu acțiune extinsă, cu acțiune dirijată, cu cedare încetinită, cu cedare în timp, cu cedare gradată, cu cedare controlată etc. În majoritatea cazurilor, acestea sînt forme farmaceutice solide perorale (comprimate, capsule).

În funcție de modul în care se realizează cedarea substanței medicamentoase ele pot fi împărțite în trei categorii. 1. *Comprimate cu acțiune repetată.* Ele cedează imediat după administrare o doză, iar o a doua (uneori și a treia doză) după o anumită perioadă de timp. Acest lucru este posibil folosind o barieră între doze, cum ar fi acoperirea enterosolubilă a celei de a doua doze. Această terapie nu realizează însă o concentrație medicamentoasă sanguină continuă și are aspectul de „deal" și „vale" (maxim și minim). Avantajul acestor preparate constă în faptul că scutesc bolnavul de a lua a doua doză consecutivă în timpul nopții. 2. *Forme farmaceutice cu cedare susținută.* Acestea eliberează o doză terapeutică imediat după administrarea medicamentului, care este urmată de o cedare progresivă a substanței medicamentoase pe o perioadă lungă de timp. Se asigură astfel rapid nivelul medicamentos terapeutic, care se menține apoi o perioadă mai lungă de timp prin doza cedată lent. Nivelele medicamentoase sanguine vor fi menținute continuu în domeniul terapeutic, fără scăderea intermitentă a concentrației plasmatice uneori sub concentrația minimă eficientă. 3. *Preparate farmaceutice cu acțiune prelungită.* Acestea asigură o cedare lentă a substanței medicamentoase, care va

Scanned with OKEN Scanner

determina o durată mai mare de acțiune în comparație cu o doză unică obișnuită. Diferența între aceste medicamente și cele cu cedare susținută constă în faptul că preparatele farmaceutice cu acțiune prelungită nu au inclusă și o doză inițială, de atac.

Utilizarea în terapie a medicamentelor cu acțiune susținută prezintă numeroase avantaje. Ele asigură nivele medicamentoase continui, condiție absolut necesară în cazul unor afecțiuni. În această situație ne găsim în cazul medicației antihistaminice, tranchilizante, sedative, antitusive, anorectigene, antispasmodice, hormonale, antiinfecțioase etc. În acest caz, se simplifică posologia. Se evită omiterea unor doze în timpul nopții, sau întreruperea somnului bolnavului în vederea administrării unei doze. Există și un avantaj economic, medicația globală fiind mai ieftină, deși forma farmaceutică poate fi mai scumpă față de cea cu doze normale; pe de altă parte, se economisește din timpul personalului sanitar din spitale care administrează dozele de medicamente. Dintre dezavantajele acestei medicații se semnalează în primul rînd dificultatea sau imposibilitatea de a ajusta cedarea substanței medicamentoase în conformitate cu nevoile terapeutice individuale ale bolnavului. Așa, de exemplu, o acțiune secundară a unui antihistaminic nu se poate înlătura prin ajustarea regimului de dozare ca în cazul în care, în medicația obișnuită, antihistaminicul se ia tot la 3—4 ore. În unele cazuri, tehnologia foarte complexă de obținere a acestor medicamente ridică mult costul. Se evită utilizarea sub formă de medicamente cu acțiune susținută a substanțelor puternic active sau toxice, avînd în vedere riscul pe care-l implică în administrarea cantităților mari de substanțe medicamentoase incluse în acest tip de preparate farmaceutice.

În ceea ce privește *farmacocinetica medicamentelor cu acțiune susținută*, modelul cel mai simplu este similar perfuziei medicamentoase intravenoase, asociată cu o injecție rapidă inițială sau doză de atac. Diferența o constituie faptul că atît doza inițială cît și cea cu cedare susținută necesită un proces de absorbție înainte de a ajunge în circulația sistemică (fig. 5.14).

În fig. 5.14, I este doza inițială sau de atac, S este doza cu cedare susținută, K_a este constanta vitezei de absorbție, de ordinul întîi, K_0 este constanta vitezei de absorbție, de ordinul zero care caracterizează cedarea substanței medicamentoase din doza cu eliberare lentă. Întrucît nivelul plasmatic al substanței medicamentoase se menține constant, cedarea din compartimentul S este limitantă de viteză, iar viteza de absorbție

Scanned with OKEN Scanner

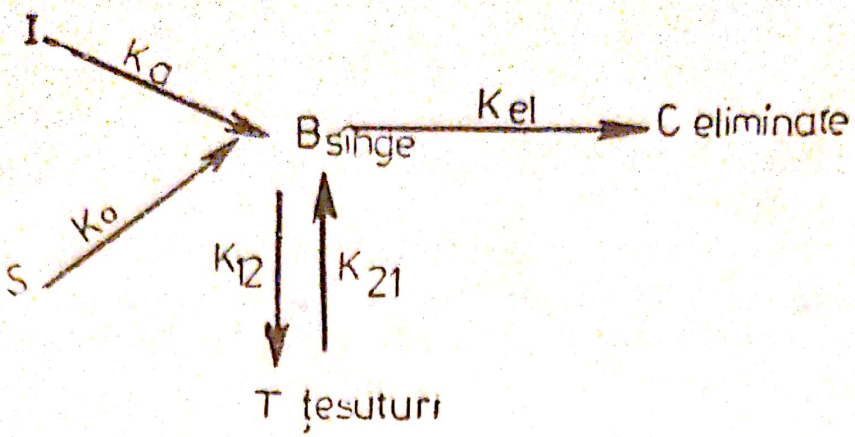


Fig. 5.14. Schema farmacocineticii substanțelor medicamentoase din produse cu acțiune susținută.

a substanței medicamentoase în plasmă este egală cu viteza de eliminare din organism.

Pentru calculul dozei totale (D_{tot}) într-o formă farmaceutică cu acțiune prelungită s-a propus (59) ecuația:

$$D_{tot} = D_i + \frac{0{,}693 \cdot \bar{Q} \cdot T}{t_{1/2}} \qquad (358)$$

D_i este doza inițială, Q este doza de menținere necesară spre a produce nivelul sanguin dorit, T este timpul în care trebuie menținut nivelul medicamentos sanguin dorit, $t_{1/2}$ este timpul de înjumătățire biologică al substanței medicamentoase. Această formulă este valabilă însă doar în cazul în care cedarea dozei de menținere nu are practic loc pînă ce nu s-a absorbit doza inițială, adică este aplicabilă formelor farmaceutice cu acțiune repetată, cînd eliminarea este un proces de ordinul întîi și viteza de intrare este egală cu cea de eliminare.

În cazul eliberării substanței medicamentoase din doza cu cedare lentă, deodată cu doza inițială sau mai tîrziu, se poate folosi modelul din fig. 5.15 (60), în care D este concentrația substanței care rămîne în forma farmaceutică; G este concentrația la locul de absorbție în tractul gastrointestinal; C este

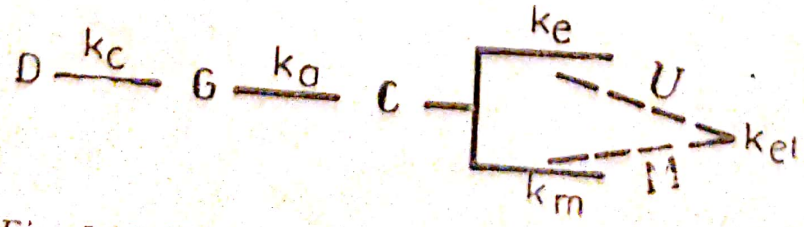


Fig. 5.15. Model cinetic al cedării și absorbției la administrarea unui medicament cu acțiune susținută. (vezi textul).

Scanned with OKEN Scanner

concentrația substanței în sînge; U este concentrația în urină; M este concentrația substanței metabolizate; K_c este constanta vitezei de cedare a substanței medicamentoase din forma farmaceutică, ce poate fi de ordinul zero (K_c^0) sau de ordinul întîi (K_c^1); K_e este constanta vitezei de excreție urinară a substanței nemodificate; K_m este constanta vitezei de eliminare prin metabolizare; $K_{el} = K_e + K_m$, iar K_a este constanta vitezei de absorbție. Pe această bază se pot utiliza formule adecvate de calcul a dozelor de substanță medicamentoasă cu cedare imediată și susținută care trebuie încorporate într-un medicament (52). Spre exemplu, dacă trebuie formulat un medicament cu o doză ce se încorporează în stratul exterior, cu cedare imediată, și cu o doză cu cedare prelungită pe 12 ore, ce trebuie încorporată în sîmburele medicamentos, știind că nivelul medicamentos sanguin eficient este de 0,4 mg% și se obține cu o doză de 200 mg, iar parametri farmacocinetici ai substanței medicamentoase sînt $V_d = 50$ litri iar $t_{1/2} = 4$ ore, la un adult de 70 kg, va trebui să calculăm cantitatea de substanță medicamentoasă ce trebuie încorporată în sîmburele medicamentos. Cantitatea cedată pe oră este egală cu produsul constantei vitezei de eliminare cu concentrația dorită și cu volumul de distribuție:

$k_0 = k_{el} \cdot \bar{C} \cdot V_d = 0{,}693/t_{1/2} \cdot \bar{C} \cdot V_d = 0{,}173$ mg $\cdot$ 4 mg/l $\cdot$ 50 l $=$ $= 34{,}6$ mg. Pentru 12 ore cantitatea necesară va fi $34{,}6 \cdot 12 = 415$ mg. Prin urmare în comprimat se vor încorpora 415 mg în sîmburele cu cedare prelungită și 200 mg în învelișul exterior al formei farmaceutice cu cedare imediată.

Din punct de vedere practic există mai multe metode prin care se poate realiza o barieră fizică între doza inițială și doza de menținere în forma farmaceutică și pentru a realiza cedarea susținută a substanței medicamentoase: acoperirea cu pelicule formate din polimeri, închiderea într-o matriță formată din substanțe grase, închi lerea într-o matriță poroasă, formată din mase plastice, legarea de rășini schimbătoare de ioni, complexarea cu alte substanțe medicamentoase sau compuși macromoleculari, microcapsulare etc.

Procedeele tehnologice de realizare a formelor farmaceutice cu cedare susținută nu se vor discuta aici. Se va descrie însă principiul formulării unor astfel de medicamente existente în terapie astăzi, spre o mai bună cunoaștere a mecanismelor de cedare și a implicațiilor lor clinice.

Medicamente cu doza de menținere într-un *sîmbure cu eroziune lentă*. Limitarea cedării substanței medicamentoase din

Scanned with OKEN Scanner

doza de menținere se face prin încorporarea sa într-un comprimat cu excipienții insolubili: grăsimi cu greutate moleculară mare, sau ceruri. Cedarea se realizează prin eroziunea treptată a suprafeței comprimatului, cu modificarea formei sale geometrice și nu prin dezintegrarea lui. Doza inițială o poate constitui un alt comprimat obișnuit, care se comprimă peste cel cu doza de menținere. O variantă o constituie includerea unui comprimat cu eroziune lentă într-un comprimat obișnuit, care conține doza de atac. Există astfel comprimate în strat dublu, unul având doza inițială de fenobarbital și o parte de efedrină și teofilină, iar altul cu doza de menținere cu restul de efedrină și teofilină; sau comprimate cu piribenzamină într-un sîmbure cu eroziune lentă având alcool stearilic și ceară de carnauba, învelit cu doza inițială având substanța medicamentoasă granulată obișnuit.

În cazul în care substanța medicamentoasă nu reclamă o doză inițială, se prepară medicamente cu acțiune prelungită. În acest scop se încorporează substanța medicamentoasă într-o *matriță hidrofilă sau hidrofobă*. Ca excipienți hidrofili se pot folosi carboximetilceluloza sodică, hidroxipropilmetilceluloza etc.

O variantă tehnologică răspîndită realizează prepararea unor *microgranule de diferite mărimi*, obținute din zahăr și substanța medicamentoasă, cu ajutorul unor soluții gelatinoase, care realizează și o acoperire a granulelor, și închiderea lor într-o capsulă gelatinoasă. (Spansules, produs de Smith, Kline și French, sau Lenterules, produs de Specia). Într-o capsulă se găsesc cca 4 grupe de mărimi ale microgranulelor, fiecare conținînd cca 100 microgranule. Un grup neacoperit va da doza inițială. Celelalte grupuri, acoperite cu straturi de grosimi diferite, vor asigura o viteză de cedare controlată de grosimea stratului de acoperire. Deși aparent medicamentul se prezintă ca unul cu acțiune repetată, cedarea aproximează tipul distribuției normale, ceea ce va duce în final la efectul cedării susținute.

În cazul în care substanța medicamentoasă este încorporată în microgranule de mărime uniformă, acoperite uniform cu polimeri insolubili în sucul gastric (Eudragit *L* și *S* — copolimeri ai acidului metacrilic și esteri metacrilici), sau acoperite cu alți excipienți enterosolubili (acetoftalat de celuloză, ftalat de hidroxipropil-celuloză) și se introduce într-o capsulă gelatinoasă dură, se realizează, de asemenea, o cedare susținută, care evită dezavantajul drajeurilor acoperite enteric. În timp ce trecerea unui drajeu din stomac în intestin și eliberarea substanței medicamentoase urmează legi probabilistice, doza putînd fi eliminată chiar ca atare, cele cîteva sute de granule, a căror

Scanned with OKEN Scanner

trecere din stomac în intestin aproximează o distribuție normală, vor determina o cedare cu viteză constantă. În cazul acoperirii enterice, eliberarea se face în intestin după dizolvarea stratului de acoperire, iar în cazul polimerilor insolubili (Eudragit), prin difuzie, treptat, în funcție de gradientul de pH.

Microgranulele se pot condiționa și sub formă de comprimate în locul capsulelor gelatinoase (exemplu, Bellergal, Spacetabs, produs de Sandoz).

Încorporarea substanțelor medicamentoase în *matrițe inerte și poroase* este o altă variantă de medicamente cu cedare susținută. Scheletul inert, din masă plastică, traversează intact organismul. Pe măsură ce trece prin tractul gastrointestinal, în contact cu sucurile digestive, eliberează substanța medicamentoasă, cu o viteză ce e relativ independentă de pH, enzime, motilitate (exemplu Gradumet, produs de Abbott, utilizează polimetacrilat de metil; Durettes, produs de Astra Chemicals, utilizează clorura de polivinil; în țara noastră preparatele retard, Codenal R, Bergonal R, Nitroglicerin R etc. utilizează ca matriță inertă polietilena AS). Avînd în vedere mărimea canalelor în care e încorporată substanța medicamentoasă, care este bine stabilită la preparare, dependent și de mărimea suprafeței comprimatului, în contact cu sucurile digestive are loc dizolvarea sa, inițial într-o cantitate mai mare, echivalînd cu doza de atac. Mărimea acestei doze este deci controlată de mărimea suprafeței, care depinde de geometria comprimatului. Ulterior are loc dizolvarea treptată a substanței medicamentoase care asigură concentrația de întreținere.

Utilizarea rășinilor schimbătoare de ioni pentru prelungirea efectului terapeutic se bazează pe deplasarea lentă a substanței medicamentoase din complexul realizat cu rășină, de către ionii prezenți în lichidele gastrointestinale. Se utilizează copolimeri de stiren, substituiți cu funcții acide (schimbători cationici), sau bazice (schimbători anionici), în asociere cu substanțe medicamentoase bazice, respectiv acide.

Schema eliberării substanței medicamentoase de pe rășinile schimbătoare de ioni:

$$/RSO_3^- \ldots {}^+H_3N-R'/ \overset{X^+}{\rightleftarrows} RSO_3^-X^+ + R'NH_3^+$$

unde $X^+ = H^+$, Na^+, K^+ etc.

$$/RSO_3^- \ldots {}^+H_3N-R'/ \overset{Y^-}{\rightleftarrows} RSO_3^- + RNH_2 + HY$$

unde $Y = OH^-$, Cl^- etc.

Scanned with OKEN Scanner

Rezinații substanțelor medicamentoase bazice (cazul cel mai frecvent), schimbă baza fixată cu ioni H^+ ai acidului clorhidric din stomac, sau Na^+ din tot tractul digestiv, pentru a regenera clorhidratul (exemplu: Tussionex, Ionamin). În general, suma ionilor mai importanți rămîne constantă în tot tractul digestiv. Există însă și variații în funcție de regimul alimentar etc, ca și capacitatea limitată de fixare a substanței medicamentoase, care îngrădește utilizarea acestor rășini.

Folosirea *complexării* la retardarea acțiunii medicamentoase se poate face prin prepararea unor comprimate care conțin un complex al unei substanțe medicamentoase cu o altă substanță medicamentoasă; solubilitatea redusă a complexului va determina cedarea susținută. Exemplu, utilizarea acidului tanic drept agent complexant cu substanțe medicamentoase aminice: tanat de atropină — Atratan, produs de Neisler, sau poligalacturonat de chinidină: Cardioquin, produs de Purdue-Frederick.

Comprimatele cu acțiune repetată se menționează aici doar pentru a evita posibilitatea de confuzie cu medicamentele cu acțiune susținută. Aceste forme farmaceutice nu oferă o terapie continuă ci de doze intermitente, utilizînd însă doar o singură formă farmaceutică.

Una din cele mai recente achiziții în realizarea formelor farmaceutice cu acțiune susținută o constituie tehnica *microcapsulării*. Acoperirea pulberii medicamentoase sau chiar a unor picături de soluții medicamentoase cu strat de acoperire, care se comportă ca o membrană de dializă, face ca cedarea substanțelor medicamentoase să se facă, în aceste condiții, prin difuzie prin membrană: sucurile digestive difuzează prin membrană, formează o soluție saturată în interiorul capsulei, substanța medicamentoasă difuzează apoi prin membrană în sucul gastrointestinal mai puțin concentrat. Viteza de cedare e controlată de mărimea particulelor acoperite, mărimea suprafeței capsulelor, permeabilitatea și porozitatea membranei de acoperire.

Utilizarea rațională clinică a produselor medicamentoase cu cedare susținută, se impune datorită modului particular de formulare și elaborare.

În general se vor evita băuturi calde, care înmoaie grăsimile sau cerurile sîmburilor cu eroziune lentă, băuturi alcoolice care dizolvă straturile de acoperire, ca și alimente care afectează integritatea medicamentelor, cu modificarea vitezei cedării. La copii, nu e recomandabil să se administreze forme farmaceutice cu cedare susținută, datorită posologiei diferențiate de a adulților, ceea ce ar duce la atingerea unei concentrații sanguine mult prea mari. Înjumătățirea unei doze de

Scanned with OKEN Scanner

adult nu e nici ea recomandabilă, datorită modificării geometriei suprafeței, în consecință și a vitezei cedării, cît și a imposibilității de a prevedea repartiția unor microparticule, în cazul în care acestea constituie elementul de retardare al dozei.

În ceea ce privește substanțele medicamentoase care se administrează sub forma unui medicații susținute, în completarea celor menționate la începutul capitolului, trebuie să se facă o alegere corespunzătoare în funcție de caz, *să se evite* administrarea următoarelor categorii: substanțe medicamentoase cu $t_{1/2}$ foarte scurt (ar necesita cantități exagerat de mari pe doză); substanțe medicamentoase cu indice terapeutic îngust (puternic active) care, chiar dacă sînt formulate și preparate corespunzător, în cazul unor imprevizibile stări fiziologice, ar putea duce la absorbția unor cantități foarte mari de substanță medicamentoasă, cu efecte potențial toxice; substanțe medicamentoase cu viteza de dizolvare redusă, la care acest comportament nu depinde deci de formulare; în cazul în care nu există o corelare directă a concentrațiilor sanguine cu efectul terapeutic (rezerpina cu $t_{1/2} = 15$ min, are o activitate ce persistă 48 ore, inhibă ireversibil *MAO*, deci parametrii farmacocinetici nu pot fi folosiți pentru prevederea activității farmacologice). Pe de altă parte se impune necesitatea evaluării in vitro și in vivo a formelor farmaceutice cu cedare susținută ca una din cele mai importante determinări care să asigure certitudinea unei cedări controlate a substanțelor medicamentoase.

BIBLIOGRAFIE

1. Leucuța, S., *Introducere în biofarmacie*, Ed. Dacia, Cluj-Napoca, 1975.
2. Leucuța, S., Practica farmaceutică, 2, 1979, 23—31.
3. Wagner, J. G., Arznein Forsch., *26*, 1a, 105, 1976.
4. Leucuța, S., Pop, R., *The pharmacokinetic study of phenobarbital in pharmaceutical formulations*. Riassunti delle comunicazioni, XII Congresso Internationale della Societa Farmaceutica del Mediterraneo Latino, Messina, 4—7 giugno, 1976.
5. Leucuța, S., Pop, R., Clujul medical, *51*, (2), 150—154, 1978.
6. Leucuța, S., Pop, R., Kory M., Toader, S., Böhm, B., Melian, E., *Pharmacokinetics of lithium monoglutamate in dogs*, FIP Abstracts, Haga, 1977.
7. Leucuța, S., Pop, R., Kory, M., Toader, S., Böhm, B., Melian, E., Practica farmaceutică, 1, 1979, 59—65.

Scanned with OKEN Scanner

8. Leucuţa, S., Pop, R., Kory M., Toader, S., Böhm, B., Melian, E., *Pharmacokinetics and bioavailability of lithium administered in dogs as monoglutanate and carbonate.* 3rd Symposium on Biopharmaceutics and Pharmacokinetics with International Participation, May 22—25, 1978, Bratislava. (Abstracts).
9. Leucuţa, S., Popa Lidia, Schwartz, I., Pop. R., Kory, M., Arieşan, M., Popa, Letiţia, Lupuţiu, G., Pitea, M., Kory S., *Optimisation of bioavailability of phenobarbital tablets,* FIP Abstracts, Dublin, 1975.
10. Leucuţa, S., Popa Lidia, Schwartz, I., Pop, R., Kory, M., Arieşan, M., Popa Letiţia, Kory, S., Farmacia, *26,* (3), 165—170, 1978.
11. Leucuţa, S., Popa, Lidia, Arieşan, M., Popa Letiţia, Pop, R., Kory M., Toader, S., *On the bioavailability of phenobarbital from different dosage forms,* FIP Abstracts, Warszawa, 1976.
12. Leucuţa, S., Popa Lidia, Arieşan, M., Popa Letiţia, Pop. R., Kory, M., Toader, S., Pharm. Acta Helv., *52,* (11/12), 1977.
13. Leucuţa, S., Pop, R., Böhm, B., Fodoreanu, L., Sîrbu, A., *Studiul biodisponibilităţii produsului Diazepam comprimate.* (Primul Simpozion al medicamentului românesc, Bucureşti, ianuarie 1978; Volumul lucrărilor, 434—437).
14. Leucuţa, S., Pop, R., Neamţu, M., *The increase of dissolution rate of diazepam formulated in tablets.* 3rd Symposium on Biopharmaceutics and Pharmacokinetics, May 1978, Bratislava (Abstracts).
15. Leucuţa, S., Pop, R., Fodoreanu, L., Sîrbu, A., Böhm, B., Clujul medical, *53,* (1), 79—83, 1980.
16. Rub—Saidac, A. Ban, I., Leucuţa, S., *Biodisponibilitatea medicamentelor.* Coraport la a XVI-a Sesiune ştiinţifică a Academiei de Ştiinţe Medicale, Bucureşti, 1975.
17. Leucuţa, S., Popa Lidia, Schwartz, I., Pop, R., Kory, M., Lupuţiu, G., Pitea, M., Arieşan, M., Popa Letiţia, Aramă, O., *Cercetarea biodisponibilităţii fenobarbitalului din comprimate,* Ibidem.
18. Leucuţa, S., Schwartz, I., Lupuţiu, G., *Biodisponibilitatea şi farmacologia clinică,* Conferinţă I.M.F. Cluj-Napoca, 1976.
19. Volanschi, D., Pintilie, C., *Cercetarea biodisponibilităţii difenilhidantoinei prin modificarea formei farmaceutice de administrare orală,* A XVI-a Sesiune ştiinţifică a Academiei de Ştiinţe Medicale, Bucureşti, 1975.
20. Dobrescu, D., Murgu, L., Osiac, E., Pavelescu, O., *Cercetări experimentale privind biodisponibilitatea drajeurilor de fenilbutazonă şi a comprimatelor de acid acetilsalicilic.* Consfătuirea „Probleme de biodisponibilitate a medicamentelor" Bucureşti, 1977.
21. Dobrescu, D., et al., *Cercetări experimentale privind farmacocinetica prenilaminei şi biodisponibilitatea drajeurilor de Agozol,* Ibidem.
22. Pop, R., Leucuţa, S., Topală, L., Practica farmaceutică, vol. 3, 35, 1977.
23. Leucuţa, S., Pop, R., Topală, L., Ciupe, D., Clujul medical, *51,* (1), 64—70, 1978.

Scanned with OKEN Scanner

24. Leucuța, S., Pop, R., *Corelarea unor parametri ai disponibilității in vitro-in vivo a fenobarbitalului din forme farmaceutice.* Consfătuirea „Probleme de biodisponibilitate a medicamentelor", București, 1977.
25. Leucuța, S., Neamțu, M., *The availability of phenobarbital from solid hydrophilic dispersions*, FIP Abstracts, Warszawa, 1976; Ann. Pharm. Fr., *38*, 411—420, 1980.
26. Leucuța, S., Pop, R., Neamțu, M., Ban, I., Sohorca, M., *Procedee fizice moderne de creștere a gradului de dispersie a diazepamului formulat în comprimate.* Simpozionul „Aspecte actuale ale medicamentului legate de structură, acțiune, tehnologie, și calitate", Iași, nov., 1977 (volumul lucrărilor, 32—35).
27. Leucuța, S., *Principii farmacocinetice și farmaceutice în formularea medicamentelor.* Consfătuirea „Realizări și tendințe noi în cercetarea farmaceutică", Tîrgu-Mureș, oct., 1977. (Rezumatul lucrărilor).
28. Leucuța. S., Neamțu, M., *Studiul interacțiunii diazepamului cu excipienți în vederea îmbunătățirii formulării comprimatelor.* Primul Simpozion al medicamentului românesc, București, ian. 1978. (volumul lucrărilor, 429—433).
29. Leucuța, S., Neamțu, M., Bogdan, I., Simu, L., Albu, M., Verbuță, A.: *Forme farmaceutice cu fier cu acțiune prelungită.* (Ibidem) 506—510.
30. Curea, E., Leucuța, S., Tămaș, S., *Disponibilitatea alopurinolului din comprimate* (ibidem) p. 51—55; Farmacia, *28*, 123—128, 1980.
31. Schwartz, I., Pop, R., Leucuța, S., *Model matematic pentru optimizarea formulării formelor farmaceutice solide pentru uz oral.* A VI Sesiune Științifică a Acad. St. Med. R.S.R., București, ian., 1975.
32. Cruceanu, I., Georgescu, V., Moteț, S., Vasilca, A., Farmacia, *2*, (8) 475, 1974.
33. Cruceanu, I., *Importanța metodelor in vitro în cercetarea biodisponibilității medicamentelor perorale.* Consfătuirea „Probleme de biodisponibilitate a medicamentelor", București, nov., 1977.
34. Cruceanu, I., Georgescu, V., Georgescu, C., *Cercetări in vitro privind resorbția gastrică a dipiridamolului și propranololului (ibidem)*
35. Azarnoff, D. L., Clin. Pharmacol. Ther., *13*, 796, 1972.
36. Dittert, L. W., Di Santo, A. P., J. Amer. Pharm. Ass. N. S., *13*, (8) 421—432, 1973.
37. Chan, A. H. C., Seitz, J. A., ibid. NS, *14*, 407—414, 1974.
38. Brice, G. W., J. Amer. Med. Ass., *208*, 1190, 1969.
39. Blair, D. C., Barnes, R. W., Wildner, E. L., Murray, W. J., ibid, *215*, 251, 1971
40. Ritschel, W. A., Pharm. Acta Helv., *49*, 77—83, 1974.
41. Koch-Weser, J., N. Engl. J. Med., *291*, 503, 1974.
42. Cabana, B. E., Arzneim. Forsch., *26*, 151, 1976.
43. Kaplan, S. A., în *Current Concepts in Pharmaceutical Sciences*: „*Biopharmaceutics*", (Schwabrick, J., Editor), Lea-Febiger, Philadelphia, 1970.
44. Leucuța, S., *Practica farmaceutică*, 1, 1979, 35—44

Scanned with OKEN Scanner

45. Leucuța, S., *Practica farmaceutică*, 1, 1978, 29—38.
46. Wagner, J. G., Nelson, E., J. Pharm Sci, *53*, 1392, 1964.
47. Loo J. C. K., Riegelman, S., ibid, *57*, 918, 1968.
48. Lalka, D. Feldman, H., ibid., *63*, 1812, 1974.
49. Gibaldi, M., Perrier, D., Drug Metab. Rev., *3*, 185, 1974.
50. Rowland, M., J. Pharm. Sci., *61*, 70, 1972.
51. Riegelman, S., Rowland, M., J. Pharmacokinet. Biopharm., *1*, 419, 1973.
52. Ritschel, W. A., Pharma Int, 3, 18, 1971.
53. Notari, R. E., *Biopharmaceutics and Pharmacokinetics*, 2nd ed., M. Dekker Inc., New York, 1975.
54. Buri, P., Schweitz. Apoth. Ztg., *110*, 344, 1972.
55. Etter, J. C., Labo-Pharma Prob. Tech., 210, 63, 1972.
56. Delporte, J. P., Il Farmaco, Ed. Prat., *29*, 407, 1974.
57. Speiser, P., Labo-Pharma Prob. Tech., *215*, 32, 1972.
58. Meier, J., Triangle, *14*, 131, 1975.
59. Nelson, E., J. Amer. Pharm. Ass., Sci. Ed., *46*, 572, 1957.
60 Robinson, J. R., Eriksen, S. P., J. Pharm. Sci., *55*, 1254, 1966.
61. Pop, R., Moldovan, O., Fodoreanu, L., Leucuța, S., Drugs Exptl. Clin. Res., *6* (1) 45—52, 1980.
62 Leucuța S., Simpozion de Farmacodinamie, Timișoara, 1979, Volumul lucrărilor, p. 23—31.
63. Kory, M., Leucuța S., Pop, R., Toader, S., Böhm, B., *ibid.*, p. 236—240.
64. Toader, S., Kory, M., Rotaru, O., Pop, R., Böhm, B., Leucuța, S., *ibid.* 350—353.
65. Leucuța, S., Pop, R., Fodoreanu, L., Sîrbu, A., Böhm, B., Farmacia, *28* (2), 1980.
66. Leucuța, S., Pop, R., Kory, M., Toader, S., Böhm, B., Melian, E., Pharm. Acta Helv., *54*, (11), 343—346, 1979.
67. Leucuța, S., Pop, R., Domuța, M., Sîrbu, A., Barna D., Böhm, B. *Farmacocinetica litiului administrat i.v. și p.o. la subiecți umani*, Pharm. Acta Helv., sub tipar.
68. Leucuța, S., Popescu, H., *Biodisponibilitatea extractelor fitoterapeutice și a principiilor lor active*. Simpozion fitoterapie, Sebeș 1979. Volumul lucrărilor, p. 32—37 (publ. 1981).
69. Leucuța, S., *Formularea și acțiunea biologică a medicamentelor*, Simpozion „Actualități farmaceutice", Oradea, 1979. (Practica farmaceutică, sub tipar).
70. Leucuța, S., *Calea de administrare și biodisponibilitatea medicamentelor*, Simpozion Tîrnăveni, 1979. (Produse farmaceutice, sub tipar).
71. Leucuța, S., Pop, R., *Farmacocinetica în faza I a cercetării terapeutice a noilor substanțe medicamentoase*. A II-a Consfătuire națională de Farmacologie clinică, București, 1980. (Viața medicală, *27*, (12), 531, 1980).
72. Leucuța, S., Medicina internă, (3), 1981.

Scanned with OKEN Scanner

6. FARMACOCINETICA EFECTULUI FARMACOLOGIC

SEMNIFICAȚIA NIVELELOR MEDICAMENTOASE SANGUINE

Intensitatea și durata efectelor terapeutice pe care le produc substanțele medicamentoase (cu excepția celor care au o acțiune imediată, ireversibilă) depind de menținerea unor concentrații adecvate a formei active a substanței medicamentoase în vecinătatea receptorilor biologici. Receptorii biologici sînt biomacromolecule de tipul enzimelor, diferite proteine, acizi nucleici, cu o localizare diferită în organism, și care pe baza unei afinități chimice speciale și cerințe structurale speciale pentru substanța medicamentoasă, interacționează cu aceasta producînd stimulul, care, în final, printr-o secvență de procese biochimice, va duce la efectul observat.

Ca urmare este deosebit de importantă alegerea judicioasă a dozei, formei farmaceutice, intervalului de administrare și a căii de administrare, spre a atinge concentrații eficiente a substanței medicamentoase în compartimentul biofazei, adică în vecinătatea receptorilor biologici.

Măsurarea cantitativă a efectului farmacologic este adeseori dificilă. Pe de altă parte, determinarea concentrațiilor substanțelor medicamentoase libere active în locurile de acțiune ale medicamentelor, la nivelul receptorilor biologici specifici, nu se poate face. De aceea atenția s-a îndreptat asupra concentrațiilor substanțelor medicamentoase în plasmă (sau ser) sau urină, deoarece s-a constatat că există o relație între concentrațiile substanței medicamentoase în aceste lichide, mai accesibile, și concentrația substanței medicamentoase în lichidul care e în contact direct cu receptorul.

Schimbările concentrațiilor medicamentoase în organism vor modifica și evoluția concentrațiilor medicamentoase în timp în biofază și deci evoluția în timp a acțiunii substanțelor medicamentoase. Aceasta justifică studiile farmacocinetice asupra absorbției, distribuției, metabolismului și excreției, și efectul vîrstei, bolii, a caracterelor genetice, a factorilor înconjurători (inclusiv prezența altor substanțe medicamentoase), asupra

Scanned with OKEN Scanner

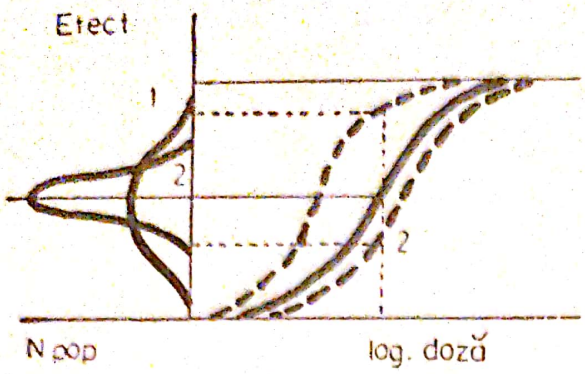


Fig. 6.1. Curba doză-răspuns și distribuția relativă a răspunsului într-o populație dată.

acestor procese. La baza terapiei obișnuite se găsește relația doză-răspuns, sub forma unei curbe sigmoide care leagă răspunsul cu logaritmii dozei (1, 2) (fig. 6.1.).

La doze mari sau la doze mici, efectul variază puțin în funcție de logaritmul dozei, în timp ce în gama răspunsurilor cuprinse aproximativ între 20 și 80% din răspunsul maxim, această dependență poate fi considerată liniară. Totuși doza necesară pentru obținerea unui efect poate fi constantă pentru un bolnav, dar variază mult de la un bolnav la altul.

Curba de distribuție pentru relația între doză și numărul de indivizi care răspund cu un anumit efect standard, cuprinde un domeniu larg, de la doza necesară pentru cel mai sensibil pacient, la doza cerută de cel mai puțin sensibil. Este necesar de asemenea ca doza care dă efectul terapeutic să nu se suprapună peste cea care dă efecte secundare sau toxice, deci marginea de siguranță a dozei terapeutice să fie mare; numai în acest caz este posibilă o terapie obișnuită, fără o dozare individuală. Altfel, o mare parte din populație va prezenta efecte secundare la terapia de rutină, iar micșorarea dozei va duce la creșterea numărului celor care vor rămîne fără efect terapeutic (1).

Curba distribuției răspunsului la indivizii dintr-o populație (fig. 6.1) arată un efect mediu identic în cazul 1 și 2 dar el este mult mai dispersat la 1; aceasta expune la apariția de fenomene toxice.

În schimb, dacă se compară efectul cu concentrațiile substanței medicamentoase în plasmă, un număr de variabile implicate în fazele farmaceutică și farmacocinetică, din evoluția unei substanțe medicamentoase în organism, sînt eliminate. Curbele de distribuție care leagă concentrația substanței medicamentoase în sînge și numărul de indivizi care răspund cu un anumit efect terapeutic nu vor fi atît de largi ca și pentru curbele doză-răspuns. Marginea de siguranță crește. Prin urmare, pentru realizarea de formulări medicamentoase și scheme de administrare a dozelor, care să asigure o terapie cu domeniu de siguranță mare, e necesar a lega profilul disponibilității bio-

Scanned with OKEN Scanner

logice cu efectul, care, în linii, mari, e asemănător cu profilul disponibilității în biofază cu efectul.

Deci efectul farmacologic este legat mai strîns de concentrațiile sanguine ale unor substanțe medicamentoase decît de doza în care s-au administrat.

Datorită existenței unor mari variații individuale, există și diferențe mari între doza de substanță medicamentoasă necesară pentru a atinge aceeași concentrație medicamentoasă sanguină la subiecți diferiți. Nu se vor discuta aici factorii care determină aceste mari variații interindividuale. Menționăm doar că, din această cauză, în medicina clinică și în studiile farmacologice este necesară măsurarea concentrațiilor medicamentoase sanguine.

Domeniul terapeutic uzual al concentrațiilor serice sau plasmatice ale unor substanțe medicamentoase utilizate frecvent este doar în puține cazuri bine precizat: digitoxină (14—30μg/l). digoxină (0,9—2μg/l) difenilhidantoină (10—20μg/l), procainamida (4—8mg/l), litium (0,5—1,3mEq/l), nortriptilina (50—140μg/l), lidocaină (1,5—4mg/l), propranolol (20—50μg/l), chinidină (2—5mg/l) salicilați (150—300mg/l) (3).

În cazul altor substanțe medicamentoase, relația concentrațiilor sanguine cu efectul terapeutic poate fi dedusă din valorile redate în tabelul 6.1 (4).

Tabelul 6.1

Relația între concentrația substanței medicamentoase în sînge și efectul terapeutic (4)

Substanța medicamentoasă	Concentrația substanței în ser (μg/ml)	Efect
Acetaminofen	10—20	analgezic
Acetohexamidă	20—55	hipoglicemic
Aminopterina	0,2—1	carcinostatic
Amitriptilina	0,3—0,5	antidepresiv
Amfetamine	1 —2	analeptic
Antihistamine	0,008—0,016	antihistaminic
Barbiturice		sedativ
Fenobarbital	20	
Amobarbital	5	
Pentobarbital	1	
Secobarbital	1	
Bishidroxicumarina	18—26	anticoagulant
Bretilium	0,5—1,3	antiaritmic
Brom (bromuri)	40—50	sedativ

Scanned with OKEN Scanner

Substanța medicamentoasă	Concentrația substanței în ser (μg/ml)	Efect
Bromfeniramin	0,008—0,016	antihistaminic
Bromural	1—3	sedativ-hipnotic
Butaperazina	4—6	antipsihotic
Carbamazepina	2—10	anticonvulsivant
Carbromal	1—3	sedativ-hipnotic
Chinacrina	0,005—0,05	antimalaric
Cloralhidrat	5—10	hipnotic
Chinidina	3—6	antiaritmic
Clordiazepoxid	1—2	tranchilizant
Chinina	2—5	antimalaric
Clorfeniramin	0,008—0,016	antihistaminic
Clorpromazina	0,5—0,7	tranchilizant antiemetic
Clorpropamida	30 —140	hipoglicemic
Clorotiazida	2—2,5	natriuretică
Clorprotixen	0,04	antipsihotic antitermic
Desipramina	0,6—1,4	antidepresiv
Digoxina	0,0003—0,003	stabilizarea ritmului sinusal și antiaritmic
Difenilhidantoina	6—17	anticonvulsivă
	4—24	antiaritmic (sistole ventriculare premature)
	12—23	antiaritmic (tahicardie supraventriculară)
Etinamat	5—10	sedare
Eter etilic	900—1000	anestezic
Fenilbutazona	40—60	analgezic
Glutetimida	0,2—0,4	sedativ
Griseofulvina	0,3—1,3	antifungic
Halofenat	150—250	hipolipidemic
Hidroxifenamat	5—10	relaxant muscular
Imipramina	2—6	antidepresiv
Lidocaina	1—2	anestezic local
Litium	1—2 mEq/litru	antidepresiv
Meperidina	0,6—0,75	sedativ
Meprobamat	10—20	tranchilizant
Metaqualona	2—5	sedativ
Metohexitona	1—4	anestezic
Metiprilona	10	sedativ
Metapirilen	2—4	antihistaminic
Nitrofurantoin	1—2	antibiotic
Nortriptilina	0,015—0,035	antidepresiv
Oxazepam	1—2	antidepresiv
Paracetamol	4,5—2,5	analgezic
Paraldehida	30—150	hipnotic
Pentazocina	0,14—0,16	analgezic

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 6.1 (continuare)

Substanța medicamentoasă	Concentrația substanței în aer (μg/ml)	Efect
Prilocaina	<2	anestezic local
Probenecid	100—200	uricosuric
Procainamida	4—8	antiaritmic
Propranolol	0,035—0,2	blocaj β adrenergic
Propoxifen	0,1—0,2	analgezic
Salicilat	50—100	analgezic (terapeutic)
	350—400	antiartritic
	>250	terapia febrei reumatice
Sulfamide	50—100	bacteriostatic
Tetraciclina	1,2—1,9	antibiotic
Tiopental	30	hipnotic
Tiamilal	30	hipnotic
Tioridazina	0,04—0,3	tranchilizant
Tolbutamida	50—95	hipoglicemic
Trimetobenzamida	1—2	antivertigo
Zoxazolamina	3—12	relaxant muscular

Din acestea rezultă că utilizarea unor medicamente, cu eliberare controlată a substanței medicamentoase, ca și a unor scheme de dozare adecvate, va asigura efectul terapeutic dorit și va reduce incidența și severitatea reacțiilor adverse medicamentoase.

NIVELUL MEDICAMENTOS ÎN ORGANISM ȘI ÎN BIOFAZĂ

Revenind la fig. 6.1 și considerînd porțiunea liniară a curbei doză-răspuns, se poate aprecia că relația între răspunsul farmacologic și doză (sau mai corect biodisponibilitatea), poate fi exprimată prin ecuația generală a unei drepte, $y = ax + b$:

$$R = m \cdot \log D + r \qquad (359)$$

unde R este intensitatea sau durata răspunsului, D este doza administrată sau biodisponibilitatea, m este panta dreptei de regresie care leagă cele două variabile, și r este ordonata la origine, obținută prin extrapolarea segmentului liniar, și care, în general, este de semn negativ.

În cazul în care doza s-a administrat i.v., din dreapta $R/\log D$ se poate estima cantitatea de substanță medicamentoasă ce se găsește în compartimentul biofazei, Q_b, în funcție de răspunsul

Scanned with OKEN Scanner

R obținut ; se consideră pentru această că logaritmii dozei sînt similari cu logaritmii cantității de substanță medicamentoasă în biofază.
Deci :

$$R = m \cdot \log Q_b + r \tag{360}$$

După cum s-a discutat, organismul poate fi descris farmacocinetic ca un sistem dintr-unul sau din mai multe compartimente. Considerînd sistemele ca urmînd o cinetică liniară, în cazul cînd organismul e considerat ca un model monocompartimentat,

$$R = m \cdot \log Q + r \tag{361}$$

unde Q este cantitatea substanței medicamentoase în organism.

În cazul unui model bicompartimentat, cînd biofaza se găsește în compartimentul central

$$R = m \cdot \log Q_c + r \tag{362}$$

iar cînd localizarea biofazei e în compartimentul periferic

$$R = m \cdot \log Q_p + r \tag{363}$$

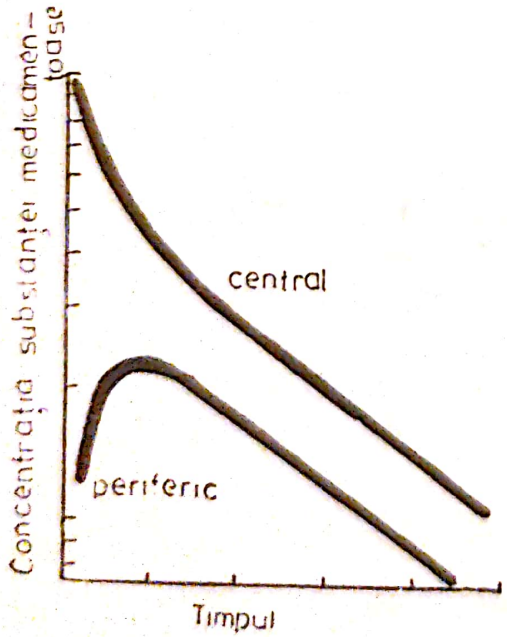


Fig. 6.2. Reprezentarea schematică a modificărilor concentrațiilor substanței medicamentoase în compartimentul central și periferic al organismului, cînd acesta are caracteristicile unui model farmacocinetic cu două compartimente (5).

Să presupunem că substanța medicamentoasă acționează direct, fără o acționare metabolică sau reacții intermediare care determină o întîrziere semnificativă în apariția acțiunii medicamentoase și reversibil (deci excluzînd acțiunea prin legături covalente a substanței medicamentoase cu receptorii), și că metaboliții care rezultă sînt farmacologic inactivi. În acest caz, intensitatea maximă a acțiunii se manifestă imediat după administrarea intravenoasă rapidă dacă locul acțiunii (biofaza) este o parte a compartimentului central. Dacă locul acțiunii e o parte a compartimentului periferic, intensitatea acțiunii medicamentoase după injecția intravenoasă va crește întîi și apoi va descreste (fig. 6.2)

Scanned with OKEN Scanner

Dar concentrațiile medicamentoase atît în compartimentul central cît și în cel periferic scad în paralel după terminarea fazei de distribuție, deci după atingerea pseudoechilibrului de distribuție (în faza β a eliminării). Prin urmare e posibil să se coreleze efectele farmacologice cu concentrația medicamentoasă în compartimentul central (deci cu concentrația plasmatică), în timpul echilibrului de distribuție, chiar dacă locul de acțiune este în compartimentul periferic. O astfel de corelare nu e posibilă în faza de distribuție (5).

6.1. FARMACOCINETICA DOZEI UNICE

MODELUL MONOCOMPARTIMENTAT

Concentrația substanței medicamentoase în organism, Q, la orice timp după administrarea intravenoasă este :

$$\log Q = \log Q_0 - \frac{K_{el}t}{2{,}303} \tag{364}$$

unde Q_0 este doza i.v., K_{el} este constanta vitezei de eliminare de ordinul întîi. Deoarece $Q = V_d C$,

$$\log C = \log C_0 - \frac{K_{el}t}{2{,}303} \tag{365}$$

Cum
$$R = m \log C + r \tag{366}$$

sau
$$E = m \log C + e \tag{367}$$

$$\log C = \frac{E - e}{m} \tag{368}$$

înlocuind pe $\log C$ și $\log C_0$

$$\frac{E - e}{m} = \frac{E_0 - e}{m} - \frac{Kt}{2{,}303} \tag{369}$$

de unde

$$E = E_0 - \frac{Kmt}{2{,}303} \tag{370}$$

Scanned with OKEN Scanner

unde E_0 este intensitatea efectului imediat după administrarea dozei i.v. a substanței medicamentoase. Această ecuație este asemănătoare ecuației procesului cinetic de ordin zero: $C = C_0 - K_0 \cdot t$. Deci intensitatea efectului scade cu o viteză constantă R care e o funcție de viteza de eliminare, K_{el} și panta dreptei efectului în funcție de concentrație, m:

$$R = \frac{Km}{2{,}303} \tag{371}$$

Intensitatea răspunsului scade într-o măsură constantă în faza de eliminare a substanței medicamentoase, de o manieră în care efectul farmacologic în funcție de timp (dR/dt) se poate exprima prin ecuația diferențială:

$$\frac{dR}{dt} = -\frac{Km}{2{,}303} = K_0 \tag{372}$$

Acest lucru s-a putut demonstra în cazul succinilcolinei. Succinilcolina este un agent cu efect de blocaj neuromuscular. După administrare i.v. se distribuie rapid la nivelul joncțiunii neuromusculare; revenind în sînge este hidrolizată rapid, de aceea difuzia de la joncțiunea neuromusculară este procesul limitant de viteză al eliminării succinilcolinei de la locul acțiunii.

Efectul de blocaj neuromuscular durează deci pînă ce cantitatea succinilcolinei scade la un nivel minim Q_{min}.

Înlocuind cu Q_{min} pe Q în ecuația (364)

$$\log Q_{min} = \log Q_0 - \frac{K_{el}t}{2{,}303} \tag{373}$$

de unde

$$t = (2{,}303/K) \log Q_0 - (2{,}303/K_{el}) \log Q_{min} \tag{374}$$

unde t reprezintă durata acțiunii. Prin urmare un grafic al $\log Q_0$ în funcție de t trebuie să fie liniar. Cum Q_0 trebuie să fie proporțional cu doza, un grafic al duratei efectului în funcție de log. dozei va trebui să fie de asemenea liniar, cu panta egală cu $2{,}303/K_{el}$.

În fig. 6.3 se ilustrează această relație între doza i.v. (log) și durata diferitelor grade de blocaj neuromuscular. (T 90, 50 și 10 sînt timpurile necesare pentru obținerea a 90, 50 și 10%

Scanned with OKEN Scanner

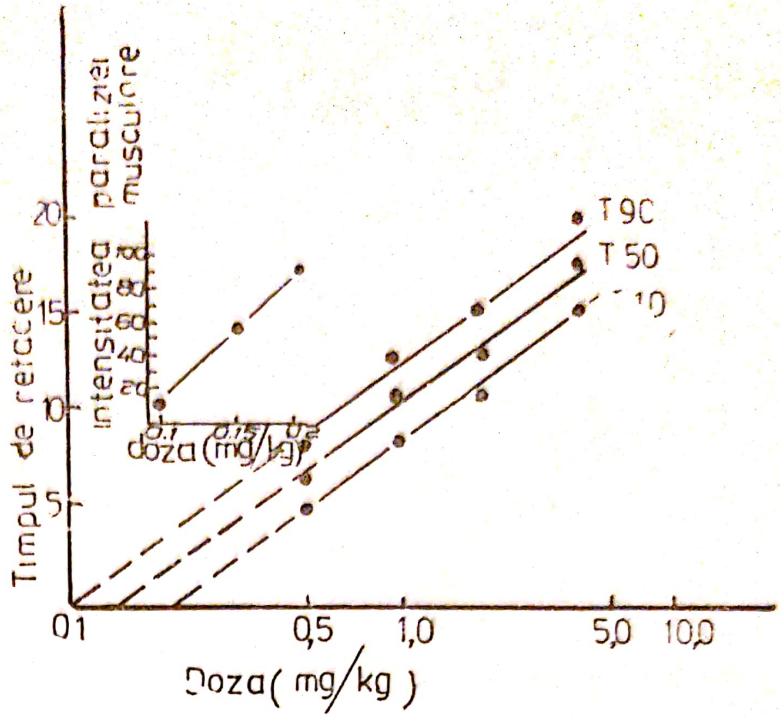


Fig. 6.3. Relația între doza (log) succinilcolinei și durata diferitelor grade ale blocajului neuromuscular la oameni

din forța de contracție musculară normală). În insert este intensitatea efectului în funcție de doză (log), bazată pe extrapolarea duratei în funcție de log dozei, la timpul zero.

MODELUL BICOMPARTIMENTAT; BIOFAZA ÎN COMPARTIMENTUL CENTRAL

În contrast cu ecuația stabilită pentru modelul monocopartimentat, durata efectului unei substanțe medicamentoase în cazul modelului bicompartimentat nu mai este o funcție liniară a logaritmului dozei administrate intravenos. În fig. 6.4 este redată natura relației între durata efectului (de intensități diferite) și log dozei pentru un sistem bicompartimentat, presupunînd că locul acțiunii îl constituie compartimentul central (8). O relație liniară se obține într-un domeniu limitat al dozei, dar panta curbei e dependentă de intensitatea efectului. Scăderea intensității răspunsului este un proces de ordin zero în faza monoexponențială, deci în faza beta; pînă în acest moment, se observă o dependență de doză (9). (fig. 6.5).

Pentru cazul în care *biofaza este în compartimentul periferic* în fig. 6.6 se arată relația între durata efectului și logaritmul dozei (8). Deoarece atunci cînd biofaza e în compartimentul periferic, intensitatea răspunsului inițial crește și apoi scade în faza monoexponențială, relația răspuns/timp are, în ultima fază (beta), o dreaptă cu panta identică, independentă de doza administrată (9) (fig. 6.7).

Scanned with OKEN Scanner

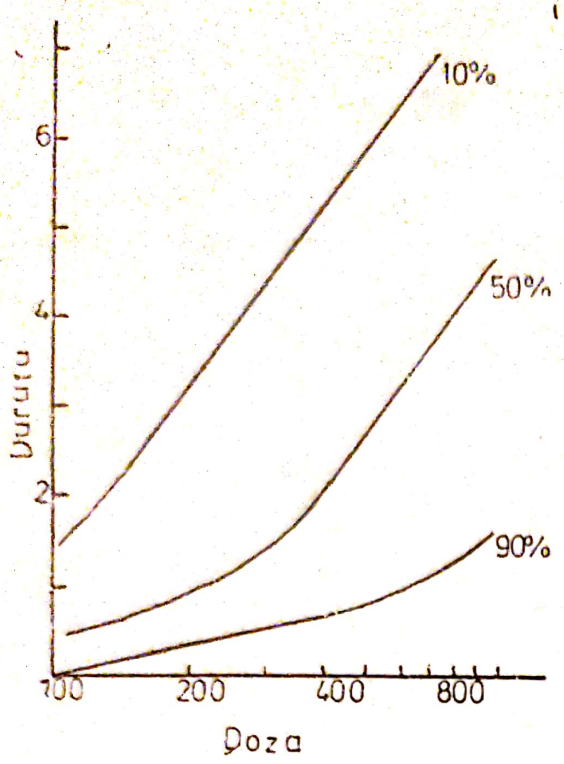


Fig. 6.4. Relaţia între durata efectului şi log dozei. Procentajele indică intensitatea efectului farmacologic presupunînd că 100% este efectul maxim care se poate atinge (8).

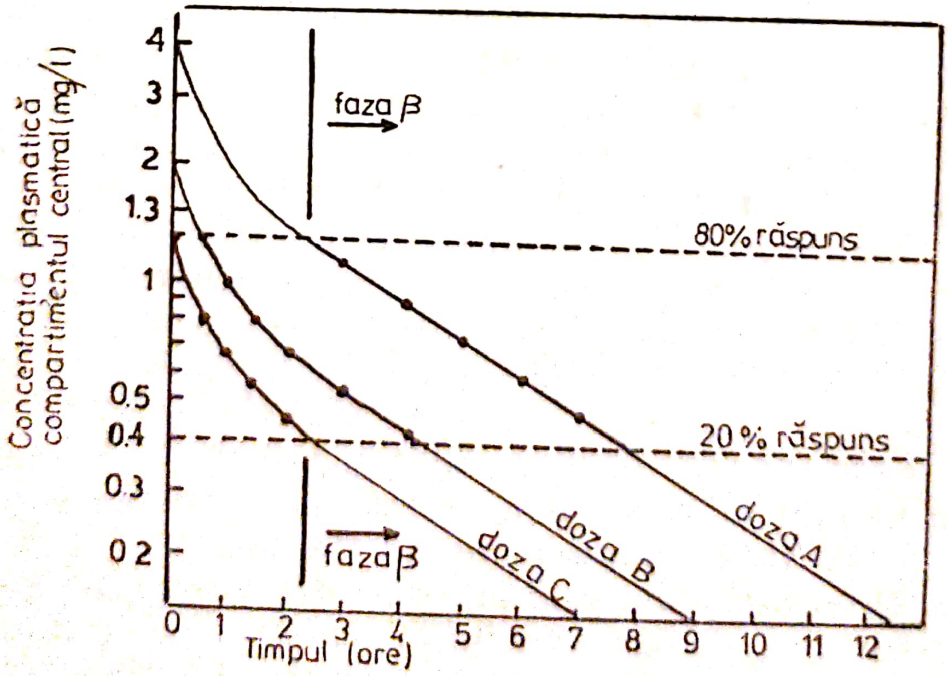


Fig. 6.5. Concentraţia plasmatică în funcţie de timp, a unei substanţe medicamentoase ipotetice, la care scăderea intensităţii efectului este dependentă de doză (9).

Scanned with OKEN Scanner

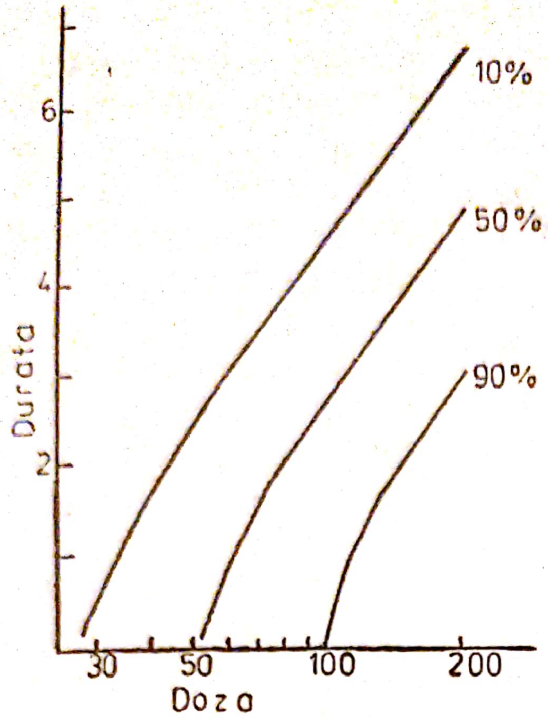


Fig. 6.6. Relaţia între durata efectului şi log. dozei în cazul modelului farmacocinetic bicompartimentat şi locul acţiunii în compartimentul periferic (8).

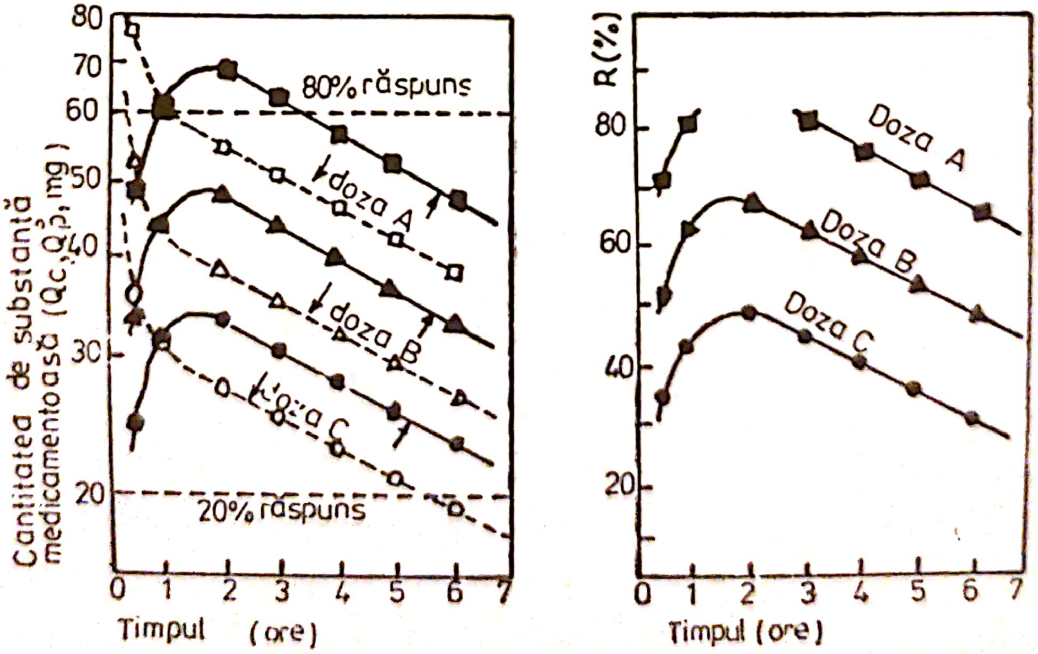


Fig. 6.7. Efectul farmacologic în funcţie de timp, după administrarea i.v. a 3 doze diferite ale unei substanţe medicamentoase, cînd locul acţiunii e compartimentul periferic (9).

Scanned with OKEN Scanner

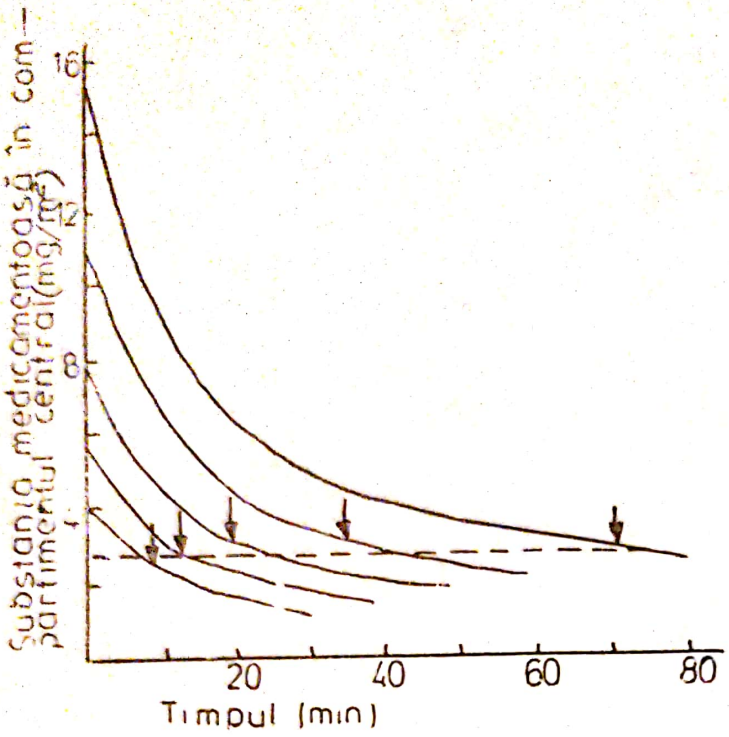


Fig. 6.8. Modificarea cantității d—tubocurarinei în funcție de timp, în compartimentul central după administrare rapidă i.v. (10).

În cazul *modelului tricompartimental* cu locul acțiunii în *compartimentul central* s-a descris în literatură cinetica și efectul blocant neuromuscular al d-tubocurarinei (10).

Modificarea concentrațiilor d-tubocurarinei în timp, în organism, după administrarea i.v. rapidă a unor doze diferite (mg/m²), conform modelului tricompartimentat, sînt redate în fig. 6.8. Săgețile arată durata efectului de blocaj neuromuscular al acestor doze administrate. Linia punctată arată concentrația medie în compartimentul central cînd efectul e 90% din cel maxim. Cantitatea substanței în compartimentul central (nu însă și în cele 2 compartimente periferice) este practic aceeași la timpul de determinare, independent de doză.

Corelația între modificarea concentrațiilor medicamentoase în funcție de timp în *compartimentul periferic* și efectul fiziologic, s-a constatat în cazul dietilamidei acidului lisergic (LSD) la om (11).

Nivelele medicamentoase în compartimentele *C* și *P* după administrarea i.v. rapidă sînt redate în fig. 6.9.

O corelație bună între efectele farmacologice cu nivelele me-

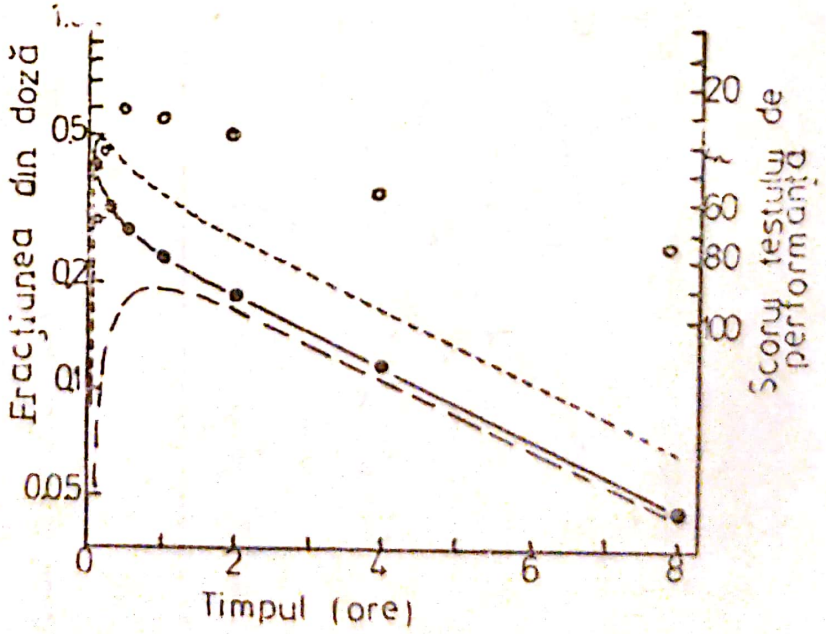


Fig. 6.9. Modificarea cantității dietilamidei acidului lisergic (LSD) în compartimentul central (—), periferic superficial (. . .) și periferic profund (— — —), după administrarea intravenoasă rapidă (11).

Scanned with OKEN Scanner

dicamentoase în compartimentul periferic nu se poate obține în faza de distribuție. O corelație între concentrația în plasmă (ce reprezintă compartimentul C) și efectele fiziologice poate fi obținută în faza postdistributivă chiar dacă locul acțiunii este un compartiment periferic. Dar astfel de corelații nu pot permite prevederea vitezei apariției și scăderii efectului la începutul și terminarea terapiei.

6.2. FARMACOCINETICA DOZELOR REPETATE

MODELUL MONOCOMPARTIMENTAT

În cazul în care se administrează o a doua doză D, după dispariția efectului unei prime doze identice, și în organism cantitatea de substanță medicamentoasă ajunge la doza minimă eficientă D_e, se obține un efect mai intens și mai prelungit decît cel obținut cu prima doză. La fel se întîmplă și la administrarea altor doze succesive. Aceasta se datorează faptului că dozei administrate D i se adaugă și cantitatea remanentă în organism, D_e. Ținînd seama de relația

$$R = m \log D + r \tag{375}$$

există și relația

$$\log D = m_1 R + \log D_e \tag{376}$$

sau înlocuind doza cu cantitatea în organism

$$\log Q = m_1 R + \log Q_e \tag{377}$$

unde Q = cantitatea în organism corespunzătoare dozei, R = intensitatea răspunsului, Q_e = cantitatea în organism pentru care $R = 0$. (ordonata la origine a dreptei ce reprezintă efectul în funcție de log dozei).
Din ecuația (377),

$$R = \frac{1}{m_1} \cdot \log Q/Q_e \tag{378}$$

care exprimă intensitatea răspunsului produs de doza inițială. După administrarea celei de a doua doze, cînd cantității Q din

Scanned with OKEN Scanner

organism i se adaugă Q_e, cantitatea remanentă în organism cînd efectul a dispărut, valoarea lui R crește:

$$\log (Q + Q_e) = m_2 R_2 + \log Q_e \tag{379}$$

$$R_2 = \log \frac{(Q + Q_e)/Q_e}{m_2} = \frac{\log(Q/Q_e + 1)}{m_2} \tag{380}$$

Deci efectul celei de a doua doze e mai mare decît al primei doze. În ceea ce privește durata efectului, în acord cu ecuația:

$$t = \frac{2{,}303}{K} (\log D - \log D_e) \tag{381}$$

$$t_1 = \frac{2{,}303}{K} \cdot \log\left(\frac{Q}{Q_e}\right) \tag{382}$$

$$t_2 = \frac{2{,}303}{K} \cdot \log\left(\frac{Q}{Q_e} + 1\right) \tag{383}$$

deci și durata efectului fiziologic va fi mai mare după a doua doză.

Reprezentarea grafică a comportamentului farmacologic al substanței medicamentoase monocompartimentate administrată în doze repetate, e redată în fig. 6.10 și 6.11. în care se vede că efectul e mai mare dacă nu se ține seama de doza remanentă în organism înainte de administrarea dozei următoare.

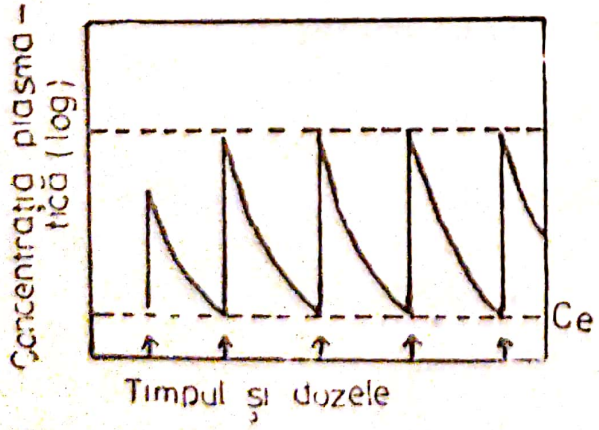


Fig. 6.10. Nivelele plasmatice după administrarea i.v. a unei substanțe medicamentoase cu farmacocinetică monocompartimentată. Intervalul între primele 2 doze e mai mic decît în celelalte cazuri (9).

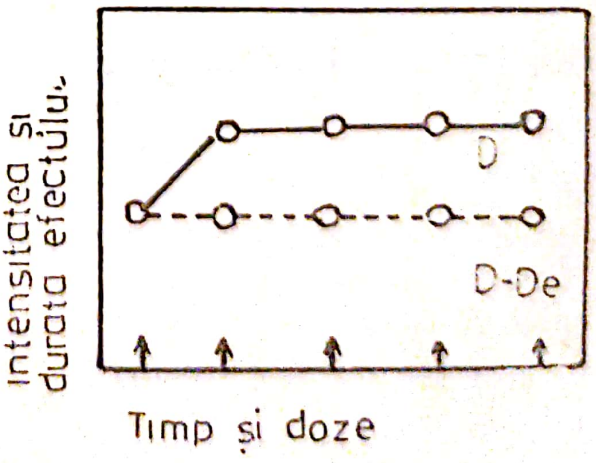


Fig. 6.11. Intensitatea duratei efectelor în funcție de timp și doză după administrarea repetată i.v. a substanței medicamentoase din figura 6.10. (9).

Scanned with OKEN Scanner

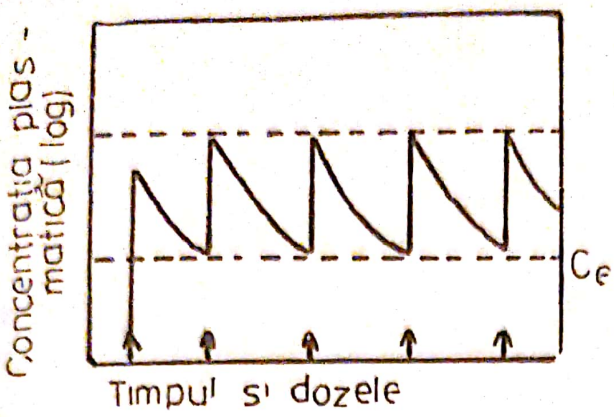


Fig. 6.12. Concentrația plasmatică în funcție de timp a unei substanțe cu farmacocinetica bicompartimentală, după administrarea repetată i.v. Intervalul între primele doze e mai mic decît celelalte (9).

MODELE BICOMPARTIMENTATE, BIOFAZA ÎN COMPARTIMENTUL CENTRAL

Concentrația plasmatică după administrarea i.v. a unui număr de doze în momentul cînd concentrația în plasmă ajunge la concentrația minimă eficientă C_e e redată în fig. 6.12. Intervalul între primele doze este mai mic decît între celelalte doze. Intensitatea efectului crește cu administrarea dozei următoare, la fel ca la modelul monocopartimentat (fig. 6.13). În schimb durata răspunsului, crește pe măsură ce se administrează dozele necesare (fig. 6.14). Cînd *biofaza e în compartimentul periferic* atît intensitatea cît și durata răspunsului tind să crească progresiv cu numărul de doze.

În cazul în care există o acumulare a substanței medicamentoase în compartimentul periferic, efectul va apare mai lent decît în cazul anterior în timp și se va prelungi și după întreruperea tratamentului (exemplu, la guanetidină, efectul hipotensor durează 3—4 zile după întreruperea tratamentului ; $t_{1/2} = 9—10$ zile) ; aici regimurile de dozare se vor stabili foarte riguros (8). Acest fapt e ilustrat în fig. 6.15.

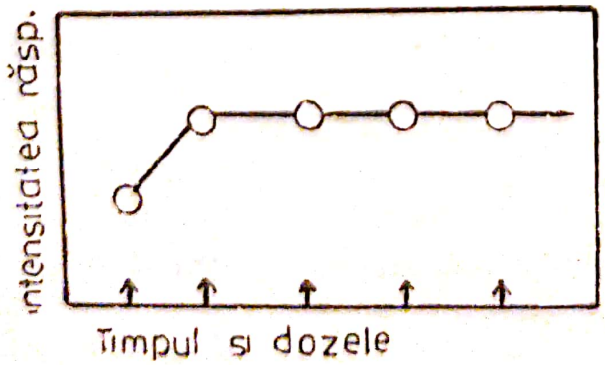


Fig. 6.13. Intensitatea efectului în funcție de timp și doză pentru cazul din fig. 6.12. (9).

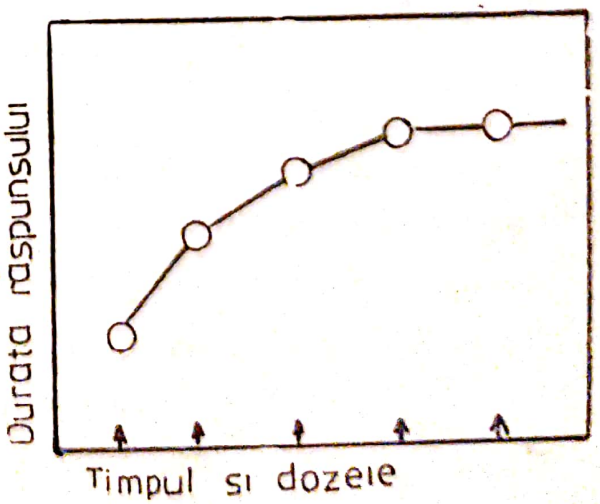


Fig. 6.14. Durata efectului în funcție de timp și doză pentru cazul din fig. 6.13. (9).

Scanned with OKEN Scanner

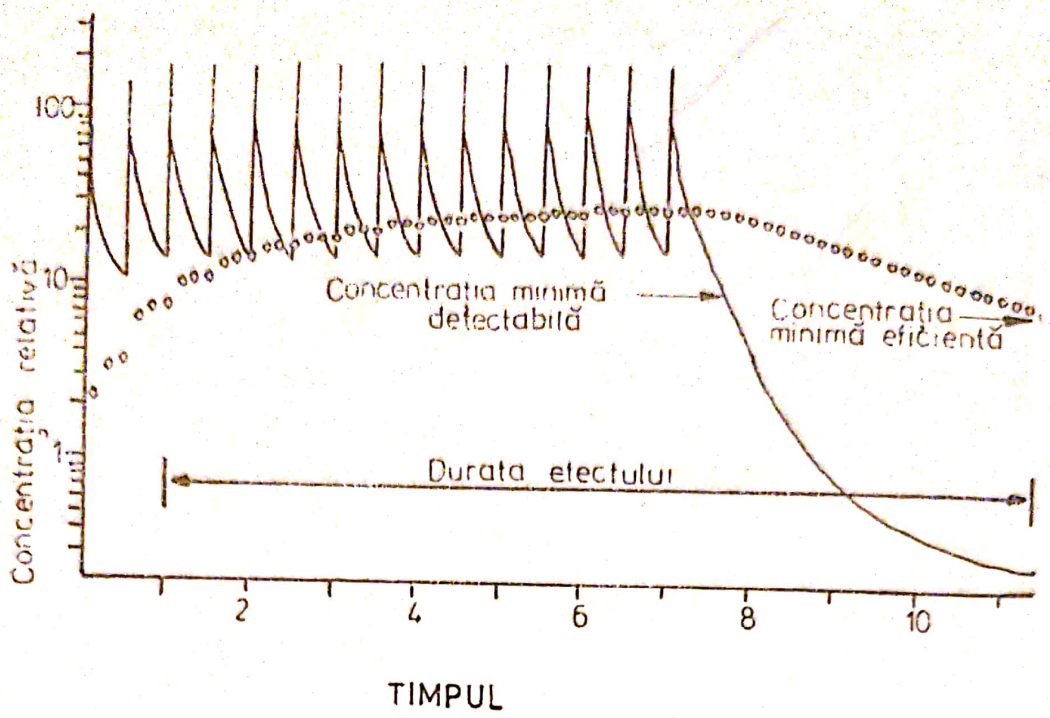


Fig. 6.15. Concentrațiile unei substanțe medicamentoase într-un sistem tricompartimentat după administrarea repetată de doze egale la intervale egale de timp (8).

Implicații importante are acest efect în cazul noilor substanțe medicamentoase, care au un efect terapeutic principal, pentru care biofaza e compartimentul central și unul toxic, secundar în compartimentul periferic.

La administrare de doze repetate, efectul toxic crește și se menține și după întreruperea medicației.

Un alt aspect îl ridică substanțele medicamentoase ce acționează prin așa-numitul mecanism „hit and run" (engl. = înțeapă și fuge); acestea interacționează cu receptorii, iar efectul se menține multă vreme, chiar și după ce substanța medicamentoasă a dispărut din organism. Exemplu, rezerpina, hipotensiv la nivelul hipotalamusului, este și un tranchilizant — cu acțiune „hit and run" producînd golirea depozitelor de amine biogene din celula nervoasă, a căror refacere este lentă, timp în care rezerpina s-a eliminat din organism.

6.3. FARMACOCINETICA EFECTELOR INDIRECTE

În unele cazuri, nu există posibilitatea evidențierii ușoare a unei corelații între efect și concentrația substanței medicamentoase într-unul din compartimentele organismului. Una din cauze

Scanned with OKEN Scanner

o poate constitui faptul că deşi locul acţiunii (biofaza) poate fi un compartiment distinct, el este atît de mic, încît nu influenţează evoluţia concentraţiei substanţei medicamentoase în timp, în plasmă, şi deci nu este posibil să fie definit farmacocinetic.

O altă cauză o costituie faptul că efectul farmacologic observat nu este un efect „real", direct, ci o consecinţă a efectului direct al substanţei medicamentoase. Un astfel de caz îl constituie efectul anticoagulant al anticoagulantelor cumarinice (exemplu — varfarina). Varfarina inhibă siteza unor factori de coagulare care depind de vit. K, fără a avea efect asupra degradării fiziologice a acestor factori.

Efectul observat este scăderea activităţii complexului protrombinic (reflectat prin creşterea timpului de coagulare a sîngelui), care este o funcţie atît a vitezei de sinteză a factorilor de coagulare cît şi a vitezei lor de degradare. Deci, nu există o corelare directă între evoluţia concentraţiilor saguine ale varfarinei în funcţie de timp şi activitatea complexului protrombinic (12) (fig. 6.16).

Efectul „real" al varfarinei este inhibarea vitezei de sinteză încît corelarea cu concentraţiile plasmatice trebuie bazată pe acest efect şi nu pe gradul de inhibiţie al timpului de coagulare.

Blocarea rapidă a sintezei complexului protrombinic după administrarea varfarinei nu e urmată de un efect anticoagulant semnificativ, pînă ce valorile normale ale complexului protrombinic nu sînt reduse suficient. Deci, deşi maximul concentraţiei varfarinei în sînge se observă la cîteva ore după administrarea orală, maximul răspunsului hipoprotrombinemic nu apare decît după cîteva zile de la administrare.

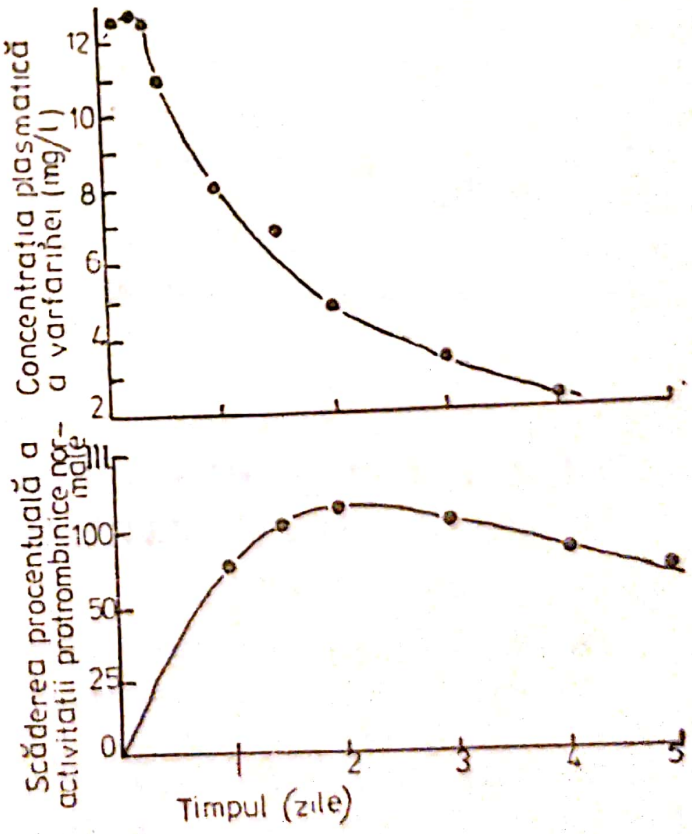


Fig. 6.16. Concentraţia plasmatică a varfarinei şi scăderea complexului cu activitate protrombinică în funcţie de timp, după administrarea orală a varfarinei sodice (1,5 mg/kg greutate corporală) (12).

Scanned with OKEN Scanner

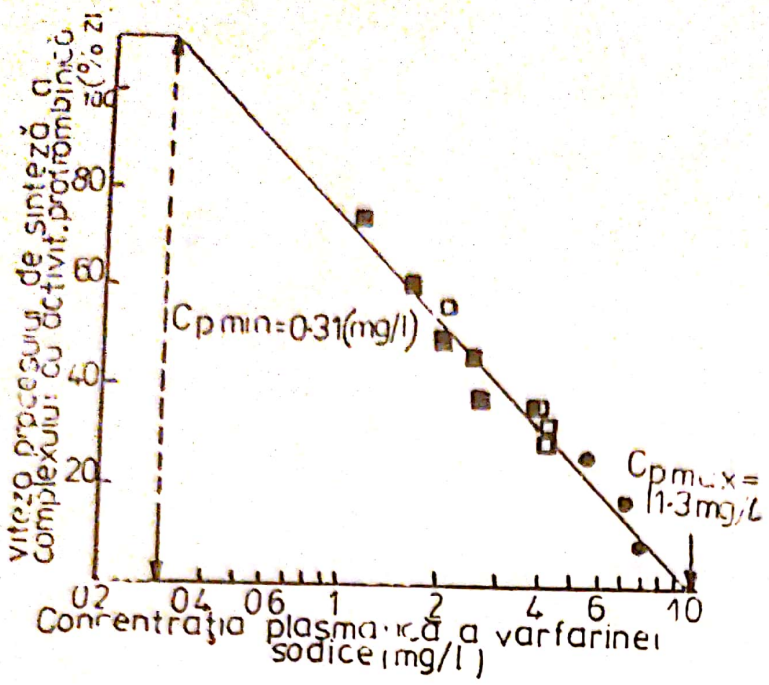


Fig. 6.17. Relația între viteza de sinteză a complexului cu activitate protrombinică și concentrația plasmatică a varfarinei după administrarea orală a unei doze unice de 1,5 mg/kg (●), 10 mg. zilnic, 5 zile (■) și 15 mg. zilnic, 4 zile (□) (12).

Dacă în schimb modificarea complexului protrombinic se înlocuiește — prin calcul adecvat — cu viteza sintezei acestuia, se obține o corelare foarte bună între log concentrațiilor de varfarină în plasmă și inhibiția vitezei de sinteză (12) (fig. 6.17).

Creșterea vitezei de eliminare a varfarinei prin inducție enzimatică prin tratament prealabil cu heptabarbital, nu influențează relația concentrație/efect; în schimb deplasarea varfarinei de pe locurile de legare cu proteinele plasmatice de către fenilbutazonă modifică distribuția anticoagulantului în organism, și determină schimbări profunde în relația concentrației sale plasmatice cu efectul farmacologic.

6.4. INFLUENȚA BIODISPONIBILITĂȚII ASUPRA RĂSPUNSULUI FARMACOLOGIC

Cunoașterea biodisponibilității medicamentelor reprezintă o modalitate de apreciere a eficienței terapeutice sau a echivalenței terapeutice a medicamentului. Cu alte cuvinte, este important ca medicamentul administrat bolnavului să asigure concentrațiile sanguine necesare, cu presupunerea că există o relație între răspunsul farmacologic și concentrația substanței medicamentoase. Biodisponibilitatea reprezintă un parametru cu valoare terapeutică mai ales corelat cu eficiența terapeutică sau semnificația clinică. În acest scop există două modalități de evaluare

Scanned with OKEN Scanner

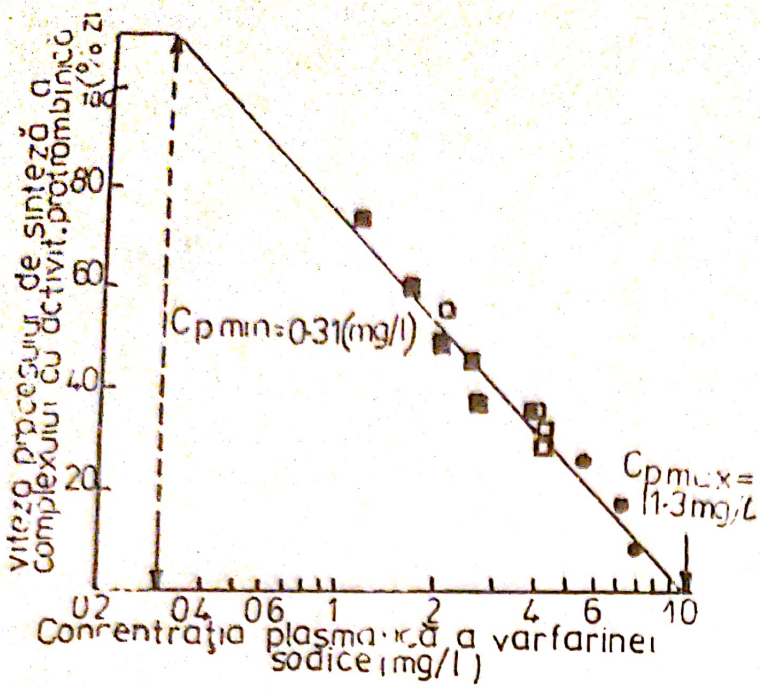


Fig. 6.17. Relația între viteza de sinteză a complexului cu activitate protrombinică și concentrația plasmatică a varfarinei după administrarea orală a unei doze unice de 1,5 mg/kg (●), 10 mg. zilnic, 5 zile (■) și 15 mg. zilnic, 4 zile (□) (12).

Dacă în schimb modificarea complexului protrombinic se înlocuiește — prin calcul adecvat — cu viteza sintezei acestuia, se obține o corelare foarte bună între log concentrațiilor de varfarină în plasmă și inhibiția vitezei de sinteză (12) (fig. 6.17).

Creșterea vitezei de eliminare a varfarinei prin inducție enzimatică prin tratament prealabil cu heptabarbital, nu influențează relația concentrație/efect; în schimb deplasarea varfarinei de pe locurile de legare cu proteinele plasmatice de către fenilbutazonă modifică distribuția anticoagulantului în organism, și determină schimbări profunde în relația concentrației sale plasmatice cu efectul farmacologic.

6.4. INFLUENȚA BIODISPONIBILITĂȚII ASUPRA RĂSPUNSULUI FARMACOLOGIC

Cunoașterea biodisponibilității medicamentelor reprezintă o modalitate de apreciere a eficienței terapeutice sau a echivalenței terapeutice a medicamentului. Cu alte cuvinte, este important ca medicamentul administrat bolnavului să asigure concentrațiile sanguine necesare, cu presupunerea că există o relație între răspunsul farmacologic și concentrația substanței medicamentoase. Biodisponibilitatea reprezintă un parametru cu valoare terapeutică mai ales corelat cu eficiența terapeutică sau semnificația clinică. În acest scop există două modalități de evaluare

Scanned with OKEN Scanner

a răspunsului : răspuns bazat pe curba doză răspuns şi răspuns bazat pe concentraţia minimă eficientă (sau inhibitoare, la antibiotice).

S-a discutat anterior că intensitatea efectului farmacologic este adesea liniar cu logaritmul cantităţii substanţei medicamentoase în organism, în porţiunea centrală a curbei sigmoide doză — răspuns. Dar variaţiile efectului farmacologic în funcţie de biodisponibilitate nu sînt constante între medicamente diferite, acestea fiind cu atît mai mari cu cît e mai mare panta dreptei ce leagă efectul cu log dozei ; pe de altă parte, la acelaşi medicament, răspunsul nu variază liniar în funcţie de biodisponibilitate decît în domeniul dozelor medii, mai precis cînd efectul e cuprins între 20—80% din cel maxim.

RELAŢIA BIODISPONIBILITATE-RĂSPUNS ÎN CAZUL UNOR SUBSTANŢE MEDICAMENTOASE DIFERITE

Influenţa biodisponibilităţii asupra acţiunii farmacologice a două substanţe medicamentoase depinde în primul rînd de înclinaţia dreptei răspuns/log dozei. În fig. 6.18 în cazul medicamentului I, o reducere cu 50% a biodisponibilităţii substanţei medicamentoase reprezintă o reducere cu 75% a eficienţei, în timp ce la medicamentul II, aceeaşi reducere de 50% a biodisponibilităţii va determina o scădere doar de 25 %a activităţii. În alte cuvinte deoarece panta curbei doză-răspuns este diferită pentru fiecare substanţă medicamentoasă sau chiar pentru aceeaşi substanţă medicamentoasă pentru diferite răspunsuri farmacologice, orice încercare de a cere ca un produs medicamentos să posede o mărime a biodisponibilităţii de 90% nu are sens. Dacă panta curbei doză-răspuns este foarte abruptă, o reducere d.

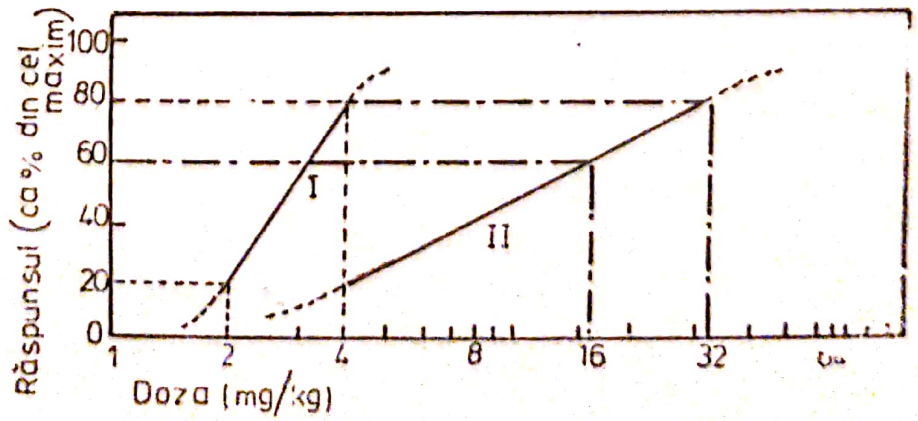


Fig. 6.18. Influenţa biodisponibilităţii asupra eficienţei terapeutice, dependent de panta porţiunii liniare a relaţiei doză-răspuns (9).

10% a mărimii biodisponibilității poate însemna o reducere de 90% a răspunsului farmacologic. Pe de altă parte, dacă panta doză-răspuns e plată, o reducere cu 50% a biodisponibilității poate determina o reducere doar de 10% a răspunsului farmacologic, dependent de poziția sau domeniul în discuție pe curba doză-răspuns.

RELAȚIA BIODISPONIBILITATE — RĂSPUNS ÎN CAZUL ACELUIAȘI MEDICAMENT

Analizînd curba doză-răspuns în cazul uneia și aceleeași substanțe medicamentoase (fig. 6.19) se constată că influența biodisponibilității asupra răspunsului farmacologic este în funcție de doza ce se administrează. O reducere a biodisponibilității cu 50% va avea asupra efectului o reducere de 10% în domeniul dozelor mari și o micșorare foarte pronunțată a efectului (75%) în domeniul dozelor mici. Doar în porțiunea liniară a curbei sigmoide, reducerea biodisponibilității va determina o reducere a eficienței cu același ordin de mărime. În acest domeniu, al dozelor medii, răspunsul e direct proporțional cu log biodisponibilității:

$$\log BD = a \cdot R + b \qquad (384$$

unde a și b sînt constante ale substanței medicamentoase. Desigur că în practică în afara mărimii biodisponibilității are o influență asupra efectului și viteza absorbției substanței medicamentoase. O micșorare a K_a determină o scădere a intensității răspunsului. Implicațiile clinice ale acestor fapte sînt de cea mai mare importanță în cazul medicamentelor care conțin substanțe medicamentoase foarte puternic active, cu indice terapeutic în-

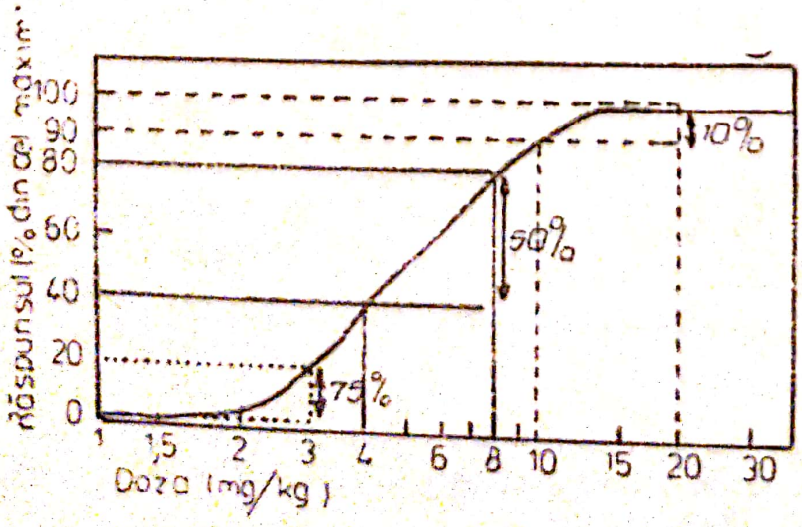


Fig. 6.19. Influența biodisponibilității asupra eficienței terapeutice în funcție de doza administrată (9).

Scanned with OKEN Scanner

gust. În cazul lor, variații ale biodisponibilității pot avea consecințe clinice foarte serioase.

În cazul în care răspunsul se bazează pe concentrația minimă eficientă, caz aplicabil la antibiotice, sulfamide și alți agenți chemoterapeutici, este nevoie ca substanța medicamentoasă să atingă concentrația minimă eficientă în lichidele organismului pentru a-și putea exercita efectul bacteriostatic sau bactericid. Adesea concentrația minimă eficientă se consideră egală cu concentrația minimă inhibitoare a acestor substanțe in vitro. În aceste situații, e necesară cunoașterea biodisponibilității pentru a putea vedea din curba C/t dacă s-a realizat C_{min} după o doză unică, iar în cazul medicamentelor care se administrează repetat, e necesară stabilirea C_{min} după dozarea repetată, aceasta fiind criteriul rezonabil de prevedere a utilității clinice a medicamentului și medicației sale.

6.5. RĂSPUNSUL FARMACOLOGIC CA PARAMETRU FARMACOCINETIC

EVALUAREA EFECTULUI FARMACOLOGIC ÎN DETERMINĂRILE FARMACOCINETICE

Nivelele medicamentoase în lichidele organismului, ca de exemplu, în sînge sau urină, prezintă un interes numai în cazul în care ele sînt legate de efectele farmacologice. Cu alte cuvinte mai important decît cunoașterea cantității de substanță medicamentoasă în organism, este stabilirea efectelor pe care le poate produce.

În unele cazuri, substanța medicamentoasă pătrunde în circulația sistemică fie direct, fie indirect printr-un compartiment barieră (depozit) și este apoi distribuită în biofază (exemplu în cazul administrării orale sau parenterale). În alte cazuri, substanța medicamentoasă este absorbită în biofază înainte de a pătrunde în circulația sistemică (exemplu, pentru obținerea unui efect local, prin administrare oftalmică, aplicare topică pe piele, sau implant intrauterin sau vaginal). În acest ultim caz, prezența substanței medicamentoase în sînge este nedorită, iar detectarea sa în sînge în concentrații apreciabile ar putea indica un efect toxic.

Pe de altă parte, compartimentul central și biofaza pot avea localizări diferite în organism, dar în cazul în care substanța

Scanned with OKEN Scanner

medicamentoasă pătrunde cu mare viteză la locurile de acțiune, ele pot fi considerate ca unul și același compartiment. În schimb, chiar dacă locurile de acțiune sînt localizate fizic în compartimentul sanguin, biofaza poate fi considerată ca un compartiment separat dacă substanța medicamentoasă acționează printr-un metabolit activ, în care se transformă cu o viteză mică. Atunci cînd biofaza și compartimentul plasmatic au o localizare comună, iar viteza de schimb a substanței medicamentoase este foarte rapidă, intensitatea efectului farmacologic și maximul concentrațiilor plasmatice se vor manifesta în același timp. Nu întotdeauna însă acest lucru este posibil. Din această cauză, uneori se preferă măsurătorile efectului farmacologic pentru determinările de biodisponibilitate sau în analiza farmacocinetică.(13). Acest lucru este practic și în cazul în care metodele de dozare a substanțelor medicamentoase în sînge nu sînt corespunzătoare (insuficient de sensibile).

Răspunsul farmacologic poate fi măsurat din determinări pupilometrice, tonometrice, de temperatură, ritm cardiac sau alte efecte înregistrate direct. Alteori, se folosesc unele semnale biologice efectuînd determinări electroencefalografice, electrocardiografice etc. pentru a urmări influența substanțelor medicamentoase asupra caracteristicilor acestor biosemnale și spre a stabili răspunsul în funcție de timp.

Disponibilitatea în biofază, care reprezintă viteza și mărimea cantității în care substanța medicamentoasă pătrunde la locurile sale de acțiune în organism, are o importanță particulară în cazul evaluării formelor farmaceutice destinate efectelor locale, cînd biodisponibilitatea sistemică este de fapt nedorită.

Determinarea absolută a biodisponibilității reclamă relația matematică între datele experimentale privind răspunsul la medicament și absorbția sa in vivo. Astfel de relații între biodisponibilitate și răspunsul farmacologic s-au stabilit pentru clorpromazină, utilizînd date ale răspunsului pupilometric, scăderii temperaturii corpului și a presiunii intraoculare, în funcție de timp (14). În schimb, evaluarea bioechivalenței unor produse farmaceutice se face direct din datele răspunsului observat după administrarea medicamentului, nefiind necesară construirea unui model farmacocinetic în vederea calculelor. Dar în acest caz, în evaluarea efectuată se vor analiza cu discernămînt natura datelor obținute. Astfel, două medicamente de uz oral conținînd clorpromazină, bioechivalența este dată de egalitatea suprafețelor de sub curba răspunsului în funcție de timp. Clorpromazina administrată oral este metabolizată în mare măsură în peretele intestinal și ficat, înainte de a ajunge în circulația

Scanned with OKEN Scanner

generală. Mărimea acestui proces depinde de viteza de cedare a substanței active din medicamentul administrat. Pentru două medicamente cu viteze de cedare diferită, suprafețele de sub curba răspunsului în funcție de timp, care reflectă numai prezența clorpromazinei nemodificate în organism, vor fi diferite. În schimb, utilizarea unei metode de dozare nespecifice, fie chimică, fie farmacologică, în care se decelează atît clorpromazina cît și metaboliții săi, vor arăta că cele două produse farmaceutice sînt bioechivalente, în ciuda existenței unor diferențe în efectul terapeutic.

În general, datele farmacologice reflectă prezența la locul acțiunii a tuturor compușilor bioactivi care contribuie la intensitatea răspunsului farmacologic observat.

CALCULUL CONSTANTEI VITEZEI DE ELIMINARE

În cazul unei substanțe medicamentoase monocompartimentate, dacă se determină gradul de diminuare a răspunsului după administrare i.v. sau diminuarea răspunsului în faza eliminării, dacă substanța medicamentoasă s-a administrat pe o cale ce necesită un proces absorbtiv, și se reprezintă grafic $R/\log D$ se poate calcula constanta vitezei de eliminare a substanței medicamentoase :

$$R = m \log D + r$$

În fig. 6.20, panta dreptei permite calcularea lui m. Reprezentînd grafic scăderea intensității efectului în funcție de timp

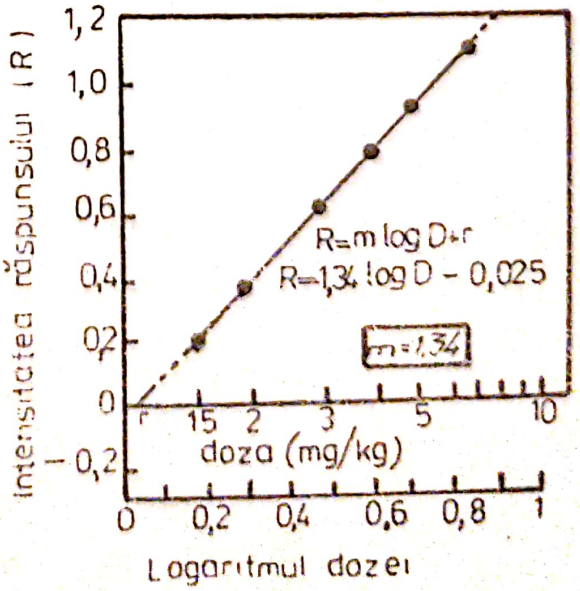


Fig. 6.20. Calculul constantei de eliminare plecînd de la curba intensității răspunsului farmacologic în funcție de log. dozei (9).

(fig. 6.21), pentru aceeaşi substanţă medicamentoasă administrată intravenos, la acelaşi lot de animale, la diferite timpuri, se poate calcula constanta vitezei de eliminare :

$$\text{panta} = a = \frac{Km}{2{,}303} \tag{385}$$

$$K = \frac{a \cdot 2{,}303}{m} \tag{386}$$

Reprezentînd grafic durata răspunsului în funcţie de doză, se poate de asemenea calcula K_{el} din panta dreptei (fig. 6.22).

$$panta = a = \frac{2{,}303}{K_{el}} \tag{387}$$

$$K_{el} = \frac{2{,}303}{a} \tag{388}$$

$$panta = \frac{J_2 - J_1}{X_2 - X_1} \tag{389}$$

De asemenea, se poate calcula şi doza minimă eficientă :

$$D_e = \text{Antilog}\left(\log D - \frac{K_{el}t}{2{,}303}\right)$$

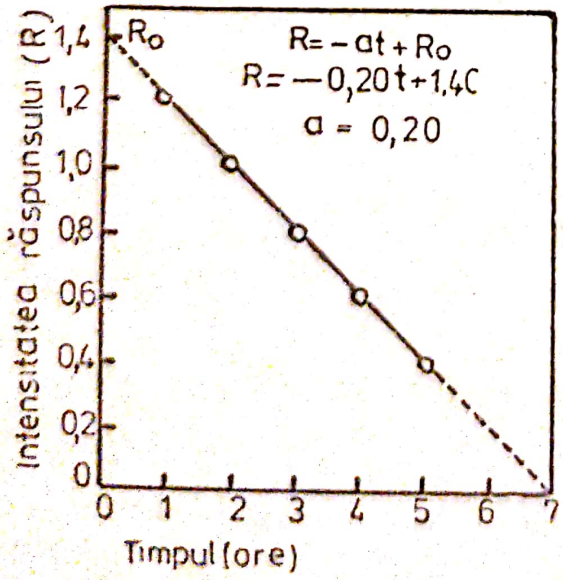


Fig. 6.21. Relaţia intensităţii răspunsului în funcţie de timp pentru calcularea constantei vitezei de eliminare (9).

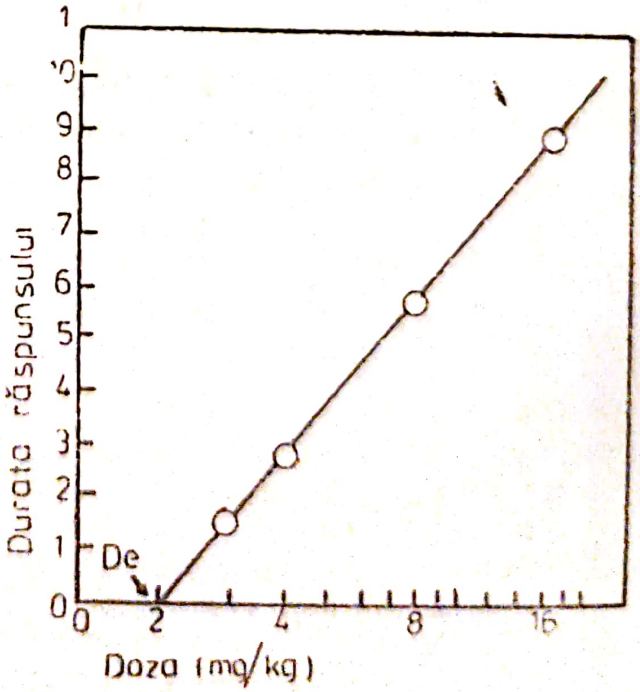


Fig. 6.22. Graficul duratei răspunsului în funcţie de doză care permite calcularea constantei vitezei de eliminare şi a dozei minime eficiente (9).

Scanned with OKEN Scanner

Calculul constantei vitezei de absorbție.

În cazul unei substanțe medicamentoase monocompartimentate cu absorbție de ordinul întîi,

$$\log A = -\frac{K_a t}{2{,}303} + \log A_0 \qquad (390)$$

unde A este cantitatea substanței medicamentoase ce rămîne la locul absorbției la timpul t, A_0 este cantitatea inițială, egală cu doza cînd absorbția e completă; K_a este constanta vitezei de absorbție și t este timpul necesar pentru trecerea de la A_0 la A la locul de absorbție. Dacă A e cantitatea substanței medicamentoase la care nu se mai produce răspunsul farmacologic, dacă viteza de eliminare este mai mare decît viteza de absorbție din medicamentul administrat, se poate considera t = durata efectului. În acest caz, cantitatea rămasă la locul de absorbție poate fi notată cu doza minimă eficientă, De. În cazul absorbției complete,

$$\log D_e = -\frac{K_a t}{2{,}303} + \log D_e \qquad (391)$$

$$\log D = \frac{K_a t}{2{,}303} + \log D_e$$

ce redă corelația liniară a duratei efectului și log dozei administrată extravasal, cînd $K_a < K_{el}$.

$$K_a = \frac{2{,}303}{t - 0} \cdot \log \frac{D}{D_e}; \quad K_a = \frac{2{,}303}{t - t'} \log \frac{D}{D'} \qquad (392)$$

unde D' e o doză mai mare ca D_e, ce produce o durată a efectului egală cu t'

Deci dacă la administrarea a două doze diferite D și D' se micșorează durata efectului, t și t' corespunzător, se calculează K_a cu relația de sus. Avînd mai multe date se poate calcula K_a din panta dreptei: panta $= K_{a/2{,}303}$

CALCULUL BIODISPONIBILITĂȚII ÎN BIOFAZĂ

În acest scop e necesară cunoașterea curbei efect/timp în cazul unui medicament standard și a celui testat; construirea curbei răspuns/log. doză după administrarea i.v. și conversia

Scanned with OKEN Scanner

răspunsului pentru standard și test în doze sau cantități în biofază. Cu ajutorul acestor valori (antilogaritmii) în grafic numeric se construiește curba C/t pentru standard și test, în biofază, se determină apoi mărimea suprafeței de sub curbă și, pe această bază, biodisponibilitatea

$$BD = \frac{\left(\int_0^\infty C \cdot dt\right)_{test}}{\left(\int_0^\infty C \cdot dt\right)_{standard}} \qquad (393)$$

unde cantitatea de sub integrală reprezintă disponibilitatea în biofază. Utilizarea acestui procedeu a fost limitată de dificultatea cuantificării efectului farmacologic și variabilitatea determinată de erorile experimentale, dar cercetări recente în acest domeniu se pare că au depășit în unele cazuri aceste dificultăți. (15)

BIBLIOGRAFIE

1. Evreux, J. Cl., Rouzioux, J. M., J. Eur. Toxicol, nr. 3, 123, 1973.
2. Wand, R. W., în *Methods in pharmacology*, vol. 3. Ed. E. E. Daniel, D. M. Paton, Plenum Press, 1975; în *Advances in General and Cellular Pharmacology*, vol. 1, Ed. T. Narahashi, C. Paul Bianchi, Plenum Press, N.Y., 1976.
3. Koch-Weser, J., N. Eng. J. Med., *287*, 227, 1972.
4. Vesell, E. S., Ann. Rev. Pharmacol., *14*, 249, 1974.
5. Levy, G., în D. S., Davies, B. N. C., Prichard, *Biologic Effects of Drugs in Relation on their Plasma Concentration.*, Brit. Pharmacol. Soc., Macmillan, 1973.
6. Levy, G., J. Pharm. Sci., *53*, 342, 1964.
7. Levy, G., ibid., *56*, 1687, 1967.
8. Gibaldi, M., Levy, G., Weintraub, H., Clin. Pharmac. Ther., *12*, 734, 1971.
9. Pla Delfina, J. M., A del Pozo Ojeda, *Manual de iniciación a la biofarmacia*, Ed. Romargraf, Barcelona, 1974.
10. Gibaldi, M., Levy, G., Hayton, W. L., Anesthesiology, *36*, 213, 1972.
11. Levy, G., Gibaldi, M., Jusko, W. J., J. Pharm. Sci., *58*, 422, 1969.
12. Nagashima, R., O'Reilly, R. A., Levy, G., Clin. Pharmac. Ther., *10*, 22, 1969.

Scanned with OKEN Scanner

13. Smolen, V. F., *Course on pharmacokinetics presented to the Bureau of Drugs*, FDA, sept-oct., 1976; Professional Pharmacy, *2* (2) 1975.
14. Smolen, V. F., Kuehn, P. B., Williams, J., Drug Dev. Comm., *1* (2), 143, 1974–75; *1* (3), 231, 1974–75.
15. Smolen, V. F., Williams, E. J., Kuehn, P. B., Can. J. Pharm. Sci, *10*, 95, 1975.

Scanned with OKEN Scanner

7. STABILIREA SCHEMELOR DE ADMINISTRARE A MEDICAMENTELOR

7.1. FARMACOCINETICA ÎN PRACTICA CLINICĂ

Conceptele farmacocinetice, constantele și parametrii farmacocinetici, care s-au discutat în prima parte a lucrării, se vor utiliza pentru ilustrarea modului de stabilire a terapiei medicamentoase în cazul pacientului individual.

În trecut, regimul de administrare a unui medicament era ales în mod empiric: se administra substanța medicamentoasă într-o cantitate suficientă spre a produce efectul dorit, repetînd administrarea în momentul în care efectul a dispărut. Acest procedeu nu este însă acceptabil în cazul substanțelor medicamentoase la care efectul clinic este greu de evaluat și la care riscul toxicității este mare. Din acest motiv, doar prin utilizarea datelor farmacocinetice este posibilă alcătuirea unei terapii medicamentoase corecte, folosind o schemă de administrare care asigură nivele medicamentoase terapeutice stabile pentru o perioadă de mai multe zile. Totodată calculele farmacocinetice trebuie corelate cu o serie de considerații clinice pentru a asigura o terapie optimă. Spre exemplu, în cazul unui antibiotic, este necesar un nivel sanguin constant în tratarea unei infecții bacteriene; în schimb pentru un diabetic, necesitatea unui nivel constant al glicemiei, reclamă un nivel sanguin variabil al unei substanțe medicamentoase antidiabetice.

O terapie medicamentoasă rațională este aceea în care modul de administrare al unui medicament determină realizarea unui nivel terapeutic în biofază, în vecinătatea receptorilor biologici, pe care îl menține pe toată durata tratamentului și previne acumularea substanței medicamentoase în organism, evitînd astfel efectele toxice. Evaluarea concentrației medicamentoase în biofază este dificilă, dar pentru cea mai mare parte a substanțelor medicamentoase există o relație directă a acesteia cu concentrația medicamentoasă din sînge. În aceste cazuri, este posibilă calcularea regimului de administrare a medicamentului pentru realizarea concentrației sanguine terapeutice (1—8).

Scanned with OKEN Scanner

Factorii care determină un regim de administrare al unei substanțe medicamentoase sînt diferiți. 1) Factori care se referă la *eficiența și siguranța* în administrarea unei substanțe medicamentoase (doza minimă terapeutică, doza toxică, indicele terapeutic, efectele secundare, relația doză-răspuns, toleranța-dependența, farmacogenetica-idiosincrazia, interacțiunile medicamentoase); 2) *Farmacocinetica substanței* medicamentoase (absorbția, distribuția, metabolismul, excreția, farmacogenetica-idiosincrazia, interacțiunile medicamentoase); 3) *Factori clinici:* starea clinică a pacientului (vîrstă, greutate, pH urinii etc., afecțiunea care trebuie tratată, existența altor stări de boală) și urmărirea terapiei (administrarea unor doze repetate, stabilirea regimului de administrare corespunzător, respectarea de către pacient a regimului de administrare recomandat) (9—13). În funcție de factorii clinici și de farmacologia și toxicologia substanței medicamentoase, regimul de administrare obișnuit urmărește fie menținerea continuă a nivelului terapeutic, fie realizarea intermitentă a acestui nivel terapeutic.

Schemele de administrare care duc la atingerea și menținerea cantităților terapeutice în organism, atît pentru substanțe cu indice terapeutic mare și mic, cît și cu diferite valori a timpului de înjumătățire biologică, sînt redate în tabelul 7.1.

Este foarte dificilă menținerea unor nivele terapeutice ale substanțelor medicamentoase care au *timp de înjumătățire scurt sau foarte scurt*, mai ales în cazul în care și indicele terapeutic este mic. Aceste substanțe medicamentoase trebuie administrate prin perfuzare intravenoasă. În cazul substanțelor medicamentoase cu indice terapeutic mare, administrarea lor se poate face cu o frecvență mai redusă, dar cu cît este mai mare intervalul de administrare a dozelor, cu atît mai mare trebuie să fie doza necesară pentru a realiza un nivel medicamentos deasupra celui minim eficient. Așa este de exemplu penicilina, la care intervalul de administrare al dozelor este de cîteva ori mai mare decît timpul de înjumătățire biologică și la care doza administrată este cu mult mai mare celei necesare spre a determina concentrații plasmatice echivalente cu concentrația minimă inhibitoare față de cele mai multe microorganisme sensibile la antibiotic.

Pentru substanțele medicamentoase care au un *timp de înjumătățire scurt sau intermediar*, considerentele privind alegerea modului de administrare sînt determinate de indicele terapeutic și de comoditatea administrării. O substanță medicamentoasă care are un indice terapeutic mare poate fi administrată la intervale egale cu 1—3 timpuri de înjumătățire biologică. În

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 7.1

Scheme de administrare a dozelor în vederea menținerii nivelelor terapeutice constante (14)

Indicele terapeutic	Timp de înjumătățire biologică ($t_{1/2}$)	Raportul dintre doza inițială (D*) și doza de menținere (D)	Raportul dintre intervalul de administrare τ și $t_{1/2}$	Observații
Mare	Foarte scurt (< 20 min)	—	—	Se recomandă perfuzarea intravenoasă și/sau terapia pe termen scurt
	Scurt (20 min.— 3 ore)	1	3—6	Administrarea la mai puțin de 3 $t_{1/2}$ este posibilă doar la substanțele cu indice terapeutic foarte mare
	Intermediar (3—8 ore)	1—2	1—3	
	Lung (8—24 ore)	2	1	Regim de administrare obișnuit și recomandabil
	Foarte lung (>24 ore)	>2	<1	O dată pe zi este recomandabil; doza de atac trebuie să fie mult mai mare decît doza de menținere
Mic	Foarte scurt (<20 min.)	—	—	Doar prin perfuzare foarte strict controlată
	Scurt (20 min.— 3 ore)	—	—	Numai prin perfuzare
	Intermediar (3—8 ore)	1—2	~1	Necesită 3—6 doze pe zi
	Lung (8—24 ore)	2—4	0,5—1	Reclamă control atent căci odată produs un efect toxic, substanța și toxicitatea se înlătură foarte încet
	Foarte lung (>24 ore)	>2	<1	

Scanned with OKEN Scanner

schimb, substanţele medicamentoase cu indice terapeutic mic, se vor administra la intervale egale cu timpul de înjumătăţire biologică, sau mai frecvent, sau se vor administra sub formă de perfuzie intravenoasă.

Pentru substanţele medicamentoase *cu un timp de înjumătăţire biologică mare*, regimul de administrare cel mai convenabil al dozelor este administrarea unei doze la intervale egale cu timpul de înjumătăţire biologică. În vederea înlăturării perioadei de latenţă pînă la atingerea nivelelor medicamentoase dorite, ca urmare a acumulării substanţei medicamentoase, este utilă administrarea unei doze iniţiale, de încărcare sau de atac, egală, în acest caz, cu dublul dozei de menţinere. Indiferent de calea de administrare a medicamentului, nivelul medicamentos mediu, care se realizează după o perioadă de timp egală cu cîteva timpuri de înjumătăţire biologică, va fi acelaşi, chiar dacă viteza de absorbţie diferă, cu condiţia ca absorbţia să fie însă completă.

În cazul substanţelor medicamentoase cu *timp de înjumătăţire biologică foarte mare*, este de dorit ca doza iniţială să fie de cîteva ori mai mare decît doza de menţinere. Acest lucru rezultă din considerente referitoare la administrarea medicamentelor, nefiind practic să se ia un medicament mai puţin de o dată pe zi. Doza terapeutică se administrează iniţial, dozele de menţinere, mai mici, se administrează pentru a menţine nivelul terapeutic. În cazul unor substanţe medicamentoase cu timp de înjumătăţire foarte lung, doza de atac şi doza de menţinere este aceeaşi. Acest lucru va necesita mai multe doze pînă la instalarea nivelelor terapeutice, dar în unele cazuri procedeul este recomandabil din considerente practice: prevenirea unor efecte secundare care apar la doze orale mari (efecte secundare gastrointestinale) sau prevenirea unor efecte secundare din cauza realizării unor nivele prea mari, brusc; aceste situaţii reclamă o creştere treptată a concentraţiei substanţei medicamentoase în organism.

Regimul de administrare a dozelor în care intervalul de administrare este mai mic decît timpul de înjumătăţire biologică, duce la acumulare, după administrarea repetată a unei doze date. Cu cît este mai mare raportul între timpul de înjumătăţire biologică şi intervalul de administrare, cu atît acumularea va fi mai mare. Acest lucru se poate manifesta şi în cazul unui regim de administrare corect în situaţia în care apare o dificultate în capacitatea de eliminare a substanţei medicamentoase (insuficienţă renală sau hepatică).

Atunci cînd intervalul de administrare este mai mare decît timpul de înjumătăţire biologică, substanţa medicamentoasă

Scanned with OKEN Scanner

administrată cu doza precedentă se elimină în cea mai mare parte, înaintea administrării dozei următoare. Totuși în cazul în care eliminarea substanței medicamentoase este micșorată, creșterea timpului de înjumătățire biologică va duce la o creștere a nivelului medicamentos mediu, proporțional cu creșterea timpului de înjumătățire biologică.

Aceste fenomene fac necesară o atitudine diferențiată în stabilirea regimurilor de administrare a dozelor în cazul unor afecțiuni renale și hepatice.

7.2. PERFUZAREA INTRAVENOASĂ

Administrarea unor medicamente sub formă de perfuzie intravenoasă, cu viteză constantă, se face la pacienți spitalizați, în vederea menținerii unui nivel terapeutic al substanțelor medicamentoase (antibiotice, heparina, lidocaina, procaina, pentobarbital, metoxihexital, electroliți, vitamine, agenți anticanceroși, steroizi etc.).

În cazul perfuzării intravenoase, medicamentul se administrează direct în circulația generală a pacientului, picătură cu picătură, cu ajutorul unui dispozitiv special sau utilizînd o pompă peristaltică. Ambele dispozitive asigură pătrunderea în organism a soluției medicamentoase cu o viteză constantă. În termeni farmacocinetici, acest flux medicamentos cu o viteză constantă este numit de ordinul zero, se exprimă în unități de cantitate de substanță medicamentoasă perfuzată în unitatea de timp, exemplu mg/min, și este caracterizat printr-o constantă de viteză de ordinul zero (K_0).

În cazul unui model monocompartimentat, cantitatea de substanță medicamentoasă din organism, în timpul perfuzării, depinde de timp, viteza de perfuzie și constanta vitezei de eliminare din organism.

$$Q = \frac{K_0}{K_{el}} (1 - e^{-K_{el} \cdot t}) \qquad (394)$$

Deoarece $Q = C \cdot V_d$
concentrația sanguină va fi

$$C = \frac{K_0}{K_{el} \cdot V_d} (1 - e^{-K_{el} \cdot t}) \qquad (395)$$

Scanned with OKEN Scanner

În vederea calculării concentrației sanguine care se poate obține prin perfuzare, este necesar să cunoaștem timpul de înjumătățire biologică ($t_{1/2}$) al substanței medicamentoase și volumul său de distribuție, V_d și să stabilim viteza de perfuzare dorită. În fig. 7.1 este ilustrată cantitatea de substanță medicamentoasă din organism în funcție de *viteza de perfuzare*; concentrația sanguină crește treptat pînă la instalarea platoului.

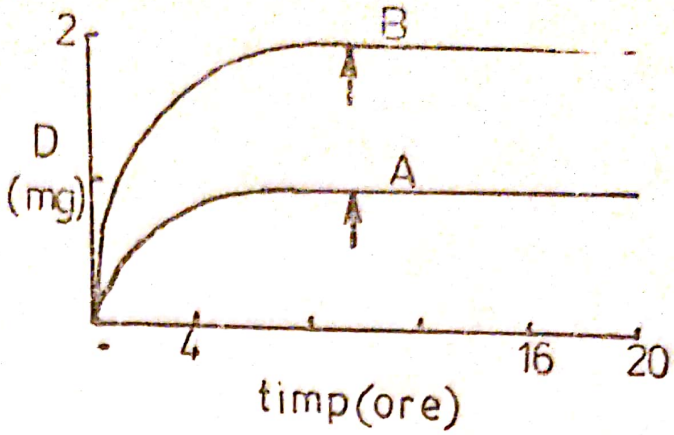


Fig. 7.1. Cantitatea substanței medicamentoase din organism în funcție de viteza de perfuzare (2) $t_{1/2} = 1{,}4$ h; $K_{el} = 0{,}5$ h^{-1}; viteza de perfuzare = 500 mg/h pentru curba *A* și 1 g/h pentru curba *B*.

Prin dublarea vitezei de perfuzare se dublează și concentrația în platou. Timpul necesar pînă la atingerea platoului este același în cazul ambelor perfuzii (aprox. 9,5 ore). Platoul se menține nemodificat atîta timp cît viteza de perfuzare se menține constantă și timpul de înjumătățire biologică nu se schimbă (prin inducție enzimatică sau alte cauze). Prin urmare *mărimea concentrației în platou este determinată de viteza de perfuzare*. Cu cît perfuzarea se face cu o viteză mai mare cu atît nivelul medicamentos în platou va fi mai ridicat. În ceea ce privește *timpul necesar pentru atingerea platoului*, acesta depinde de *constanta vitezei de eliminare* a substanței medicamentoase și deci de $t_{1/2}$. În fig. 7.2 sînt redate nivelele medicamentoase a două substanțe diferite, administrate cu aceeași viteză de perfuzare, dar care au $t_{1/2}$ diferit. Substanța medicamentoasă care se excretă mai repede, *A*, realizează platoul mai repede (aprox. 10 ore), în timp ce substanței medicamentoase cu eliminare mai înceată (deci $t_{1/2}$ mai mare), îi trebuie aprox. 22 ore pînă realizează platoul. Cînd perfuzarea se

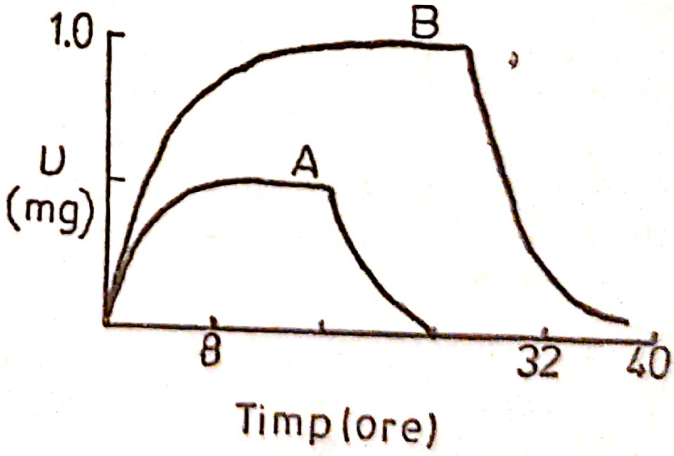


Fig. 7.2. Cantitatea substanței medicamentoase din organism în funcție de timpul de înjumătățire biologică (2)
Substanța A: $t_{1/2} = 1{,}4$ h; $K_{el} = 0{,}5$ h^{-1}
Substanța B: $t_{1/2} = 2{,}8$ h; $K_{el} = 0{,}25$ h^{-1}
Constanta vitezei de perfuzare, $K_0 = 250$ mg/h în ambele cazuri.

Scanned with OKEN Scanner

opreşte, nivelul medicamentos sanguin scade exponenţial. Deci cu cît *timpul de înjumătăţire* biologică al unei substanţe medicamentoase este *mai scurt*, cu *atît mai scurt va fi şi timpul necesar pentru atingerea platoului*.

Acest lucru rezultă şi din ecuaţia (395). Timpul pentru atingerea platoului este determinat de rapiditatea cu care $(1 - e^{-K_{el}t})$ aproximează unitatea, deci devine constant. Or expresia $e^{-K_{el} \cdot t}$ este o funcţie exponenţială şi deci cu cît mai mare este valoarea lui K_{el} şi a lui t, cu atît valoarea lui $e^{-K_{el} \cdot t}$ devine mai mică. Ca regulă generală, dacă $t_{1/2}$ este sub 60 minute, platoul se atinge în minute. Dacă $t_{1/2}$ este în ore, vor fi necesare ore pentru atingerea platoului. Aproximativ 95% din valoarea concentraţiei în platou se realizează după 4 $t_{1/2}$, iar 99% după $5t_{1/2}$ ale substanţei medicamentoase.

În fig. 7.2 se mai remarcă faptul că la substanţa cu viteză de eliminare mai mică, B, platoul, deşi se instalează mai tîrziu, este însă mai înalt decît la substanţa A, care are o viteză de eliminare mai mare, în condiţiile perfuzării cu aceeaşi viteză a ambelor substanţe.

Pentru calcularea vitezei de perfuzare necesară pentru menţinerea unui nivel terapeutic dorit, plecăm de la ecuaţia 395. În platou, viteza de schimb a substanţei medicamentoase în sînge este zero, căci viteza de perfuzare în plasmă este egală cu viteza de eliminare. Deci $k_0 = k_{el} \cdot Q \cdot V_d = k_{el} \cdot \overline{C}$, unde $\overline{C}$ este concentraţia medicamentoasă sanguină medie în platou. Constanta vitezei de eliminare k_{el} este de ordinul întîi şi independentă de concentraţia sanguină a substanţei medicamentoase, volumul de distribuţie V_d este constant şi independent de doză, deci concentraţia în platou este proporţională cu viteza de perfuzare. Spre exemplu, dacă dorim să menţinem nivelul carbenicilinei în plasmă de 15 mg%, pe o perioadă de 10 ore, consultînd literatura aflăm că $t_{1/2} = 1$ oră, iar $V_d = 9$ litri. Cantitatea de perfuzat pe oră va fi $k_0 = 0{,}693/1 \cdot 0{,}150 \cdot 9 = 0{,}93$ g iar pentru 10 ore va fi 9,35 g. În caz că dorim şi o doză de atac pentru a obţine imediat efectul, vom administra intravenos rapid o injecţie conţinînd doza $= Q \cdot V_d = 0{,}150$ mg /1.9 l = 1,35 g carbenicilină.

Ultima parte a exemplului citat urmăreşte ca prin doza de atac să se elimine perioada de latenţă care există înaintea instalării platoului. Durata perioadei, în care concentraţia medicamentoasă în sînge creşte pînă la atingerea platoului, depinde de constanta vitezei de eliminare a substanţei medicamentoase. În general, timpul de atingere a platoului este egal cu de 4—5

Scanned with OKEN Scanner

ori $t_{1/2}$ al substanței medicamentoase. În cazul unor infecții microbiene este de dorit ca platoul să fie atins imediat. În acest scop este necesară administrarea unei doze de atac, care se realizează printr-o injecție intravenoasă rapidă. Mărimea dozei de atac se calculează și cu ecuația:

$$D^* = \frac{\text{viteza de perfuzare (mg/oră)}}{k_{el}(h^{-1})} \qquad (396)$$

Spre exemplu, în cazul unei substanțe medicamentoase cu $K_{el} = 0{,}5\ h^{-1}$; $t_{1/2} = 1{,}39h$; $V_d = 8$ litri, la o viteză de perfuzare de 250 mg/h, cu ajutorul ecuației (396) se calculează doza de atac $D^* = 500$ mg. Această doză se injectează rapid, ducînd la instalarea imediată a concentrației dorite în sînge (62,4 mcg/ml), care se menține apoi prin perfuzare cu o viteză constantă de 250 mg/h, pe durata necesară.

În general, cu excepția substanțelor medicamentoase cu $t_{1/2}$ foarte scurt, o doză inițială de atac, i.v., este avantajoasă.

În cazul perfuzării unor substanțe medicamentoase cu o farmacocinetică bicompartimentată, este de subliniat faptul că în starea staționară, în platou, acestea au un comportament asemănător cu al substanțelor medicamentoase cu o farmacocinetică monocompartimentată. Aceasta înseamnă că raportul concentrațiilor în compartimentul periferic (P) și central (C) este egal cu cel al constantelor vitezelor de schimb între cele două compartimente: $P/C = K_{12}/K_{21}$. Ca urmare, modul de calcul al vitezei de perfuzare al substanțelor medicamentoase cu o farmacocinetică bicompartimentată poate fi aproximat de ecuațiile descrise mai sus.

În general, perfuzia intravenoasă se aplică pacienților spitalizați, ca terapie cu o durată relativ scurtă. O durată mare a unei astfel de terapii este dificilă datorită problemelor tehnice ridicate de menținerea canulei în venă, ca și datorită unor restricții impuse de pacient.

7.3. ADMINISTRAREA REPETATĂ

Menținerea unei concentrații medicamentoase sanguine constante, în domeniul terapeutic, în cazul bolnavilor ambulatorii sau al unui tratament de lungă durată este posibilă prin administrarea repetată a unor doze de medicament, pe cale parenterală sau perorală, după un anumit regim sau schemă de administrare.

Scanned with OKEN Scanner

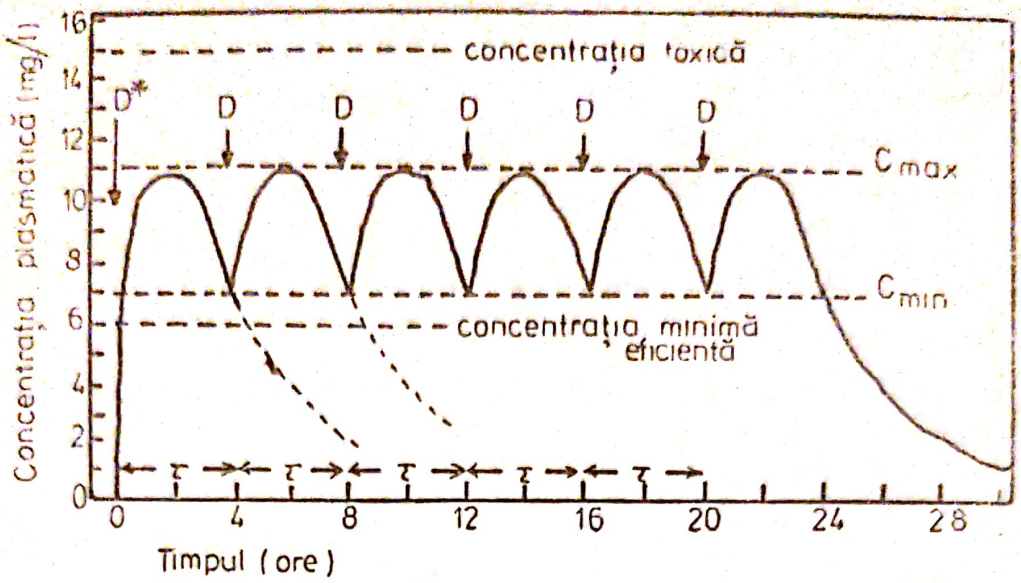


Fig. 7.3. Schema unui regim de administrare ipotetic ideal (3)

Un regim de administrare rațională a dozelor urmărește realizarea unei concentrații asimptotice în plasmă. În realitate aceasta este un domeniu de concentrație, denumit și platou (fig. 7.3). Parametrii fundamentali care ghidează un regim de dozare corectă a medicamentelor sînt C_{min}, nivelul minim asimptotic atins de substanța medicamentoasă în biofază sau în plasmă, egal sau cu puțin superior concentrației plasmatice minime eficiente ; C_{max}, nivelul maxim asimptotic în biofază sau în plasmă, inferior concentrației plasmatice toxice ; D, doza de menținere sau întreținere, sensibil egală cu doza minimă eficientă, repetată la intervale egale de timp ; D^*, doza de atac sau de șoc, inițială ; τ, intervalul de dozare sau timpul scurs între două administrări succesive.

În vederea calculării unui regim de administrare a dozelor trebuie cunoscuți parametrii cinetici ai dozei unice la om, în general, sau la subiectul supus medicației. Ca și în cazul cineticii dozelor unice, este necesar să se facă distincție între substanțele medicamentoase cu un comportament farmacocinetic mono- sau bicompartimentat.

Prin administrarea unor doze egale dintr-un medicament, la intervale egale de timp, rezultă o acumulare a substanței medicamentoase în organism dacă intervalul de dozare este mai mic decît timpul necesar pentru eliminarea unei doze unice. Deoarece timpul necesar pentru eliminarea unei substanțe medicamentoase este cel puțin de șase ori mai mare decît timpul său de înjumătățire biologică ; se poate aprecia că acumularea este un fenomen obișnuit în terapie. Nivelele sanguine medicamentoase cresc prin administrarea dozelor succesive, pînă la realizarea unui

Scanned with OKEN Scanner

platou, sau a stării de echilibru, în care nivelele sanguine minim și maxim rămîn constante, în intervalele de dozare succesive. Cu ajutorul tehnicilor farmacocinetice este posibilă calcularea unui regim de dozare, care să ducă la nivelele dorite ale C_{min} și C_{max}, și să stabilească doza de atac care să realizeze nivelul concentrației sanguine din platou după prima doză.

7.3.1. ADMINISTRAREA PARENTERALĂ

Cel mai simplu caz al terapiei cu doze repetate implică administrarea unei serii egale de doze a substanței medicamentoase, intravenos, la intervale egale de timp (fig. 7.4). Curbele s-au calculat cu ecuația:

$$C = \frac{D \cdot e^{-K_{el} \cdot \tau}}{V_d} \left(\frac{1 - e^{nK_{el} \cdot \tau}}{1 - e^{-K_{el} \tau}} \right) \qquad (397)$$

unde n = numărul de doze, celelalte notații avînd înțelesul explicat anterior.

Cînd administrarea dozelor se face cu o frecvență mai mică decît timpul de înjumătățire biologică ($\tau = 1$h), nivelul medica-

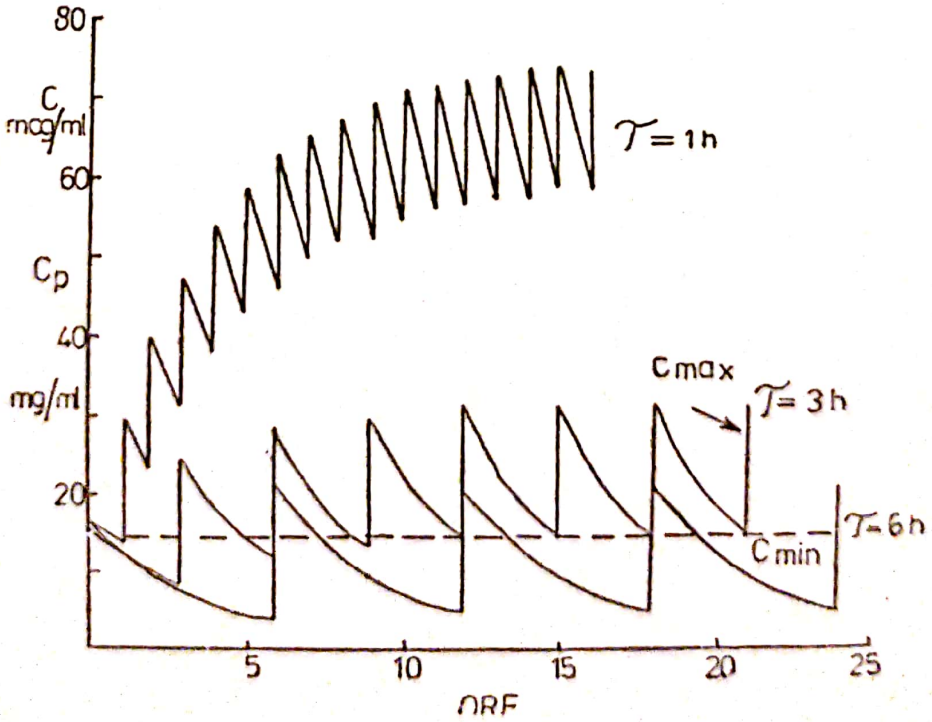


Fig. 7.4. Nivele medicamentoase în sînge după administrarea repetată intravenos a unei substanțe medicamentoase la diferite intervale de administrare (2).
$t_{1/2} = 3$ h; $k_{el} = 0{,}23$ h^{-1}; $D = 100$ mg; $V_d = 6{,}5$ litri; $C_0 = 15{,}4$ µg/ml.

Scanned with OKEN Scanner

mentos sanguin creşte, realizînd un platou de aproximativ 5 ori mai mare decît nivelul medicamentos iniţial. (fig. 7.4). Acest mod de administrare prea frecvent, poate duce la nivele medicamentoase sanguine mari şi posibil toxice. Cînd $\tau = t_{1/2}$, se obţine curba intermediară din fig. 7.4 ($\tau = 3h$) cu C_{min} egal cu C_0 şi cu C_{max} dublu faţă de C_0. Un interval de dozare egal sau apropiat cu timpul de înjumătăţire biologică dă nivele sanguine corespunzătoare. Cînd τ este mai mare decît $t_{1/2}$ ($\tau = 6h$), C_{min} coboară sub C_0. Într-o astfel de schemă de administrare apar perioade în care concentraţiile sanguine coboară sub un nivel eficient.

Acumularea substanţei medicamentoase duce la un platou în domeniul terapeutic, doar atunci cînd $\tau = t_{1/2}$. Înaintea celei de a doua injecţii, în organism se mai găseşte jumătate de doză. După injectarea celei de a doua doze, în organism vor exista deci 1,5 doze. Înaintea celei de a treia doze, rămîne în organism 0,75 din doză. După a treia doză, vor fi 1,75 doze. Începe acumularea în organism. După fiecare doză succesivă, în organism există mai multă substanţă medicamentoasă decît după precedenta doză. Deci doza administrată este mai mare decît doza eliminată. Dar există o limită. O stare de echilibru staţionar — platou — se atinge cînd viteza administrării devine egală cu cea a eliminării. Diferenţa dintre această situaţie, în cazul administrării de doze repetate, şi cea a perfuzării cu viteză constantă i.v., o vom găsi în faptul că, starea staţionară care se instalează în medicaţia repetată are fluctuaţii, în funcţie de timp, între un minim şi un maxim.

După atingerea stării de echilibru staţionar, e necesar ca echivalentul unei doze unice să se elimine într-o perioadă de timp egală cu τ. Deci doza administrată este egală cu cea care s-a eliminat. Or, în administrarea repetată, diferenţa dintre conţinutul medicamentos în organism, înainte şi după fiecare doză, tinde spre o valoare constantă care este egală cu o doză unică. Deci în fiecare inteval de adminstrare τ, o doză unică este eliminată şi apoi reînlocuită prin injectarea unei noi doze.

S-a demonstrat matematic şi este acceptat în mod general faptul că intervalul de administrare optim, pentru cea mai mare parte a substanţelor medicamentoase, este egal cu timpul lor de înjumătăţire biologică. O substanţă cu $t_{1/2}$ mare se va administra la intervale mai mari de timp decît alta la care $t_{1/2}$ este scurt. (fig. 7.5).

Timpul de înjumătăţire biologică al substanţei A este de 2 ore iar al substanţei B este de 4 ore. Pentru menţinerea nivelului medicamentos sanguin terapeutic de 4 mg, este necesar să

Scanned with OKEN Scanner

mentos sanguin crește, realizînd un platou de aproximativ 5 ori mai mare decît nivelul medicamentos inițial. (fig. 7.4). Acest mod de administrare prea frecvent, poate duce la nivele medicamentoase sanguine mari și posibil toxice. Cînd $\tau = t_{1/2}$, se obține curba intermediară din fig. 7.4 ($\tau = 3h$) cu C_{min} egal cu C_0 și cu C_{max} dublu față de C_0. Un interval de dozare egal sau apropiat cu timpul de înjumătățire biologică dă nivele sanguine corespunzătoare. Cînd τ este mai mare decît $t_{1/2}$ ($\tau = 6h$), C_{min} coboară sub C_0. Într-o astfel de schemă de administrare apar perioade în care concentrațiile sanguine coboară sub un nivel eficient.

Acumularea substanței medicamentoase duce la un platou în domeniul terapeutic, doar atunci cînd $\tau = t_{1/2}$. Înaintea celei de a doua injecții, în organism se mai găsește jumătate de doză. După injectarea celei de a doua doze, în organism vor exista deci 1,5 doze. Înaintea celei de a treia doze, rămîne în organism 0,75 din doză. După a treia doză, vor fi 1,75 doze. Începe acumularea în organism. După fiecare doză succesivă, în organism există mai multă substanță medicamentoasă decît după precedenta doză. Deci doza administrată este mai mare decît doza eliminată. Dar există o limită. O stare de echilibru staționar — platou — se atinge cînd viteza administrării devine egală cu cea a eliminării. Diferența dintre această situație, în cazul administrării de doze repetate, și cea a perfuzării cu viteză constantă i.v., o vom găsi în faptul că, starea staționară care se instalează în medicația repetată are fluctuații, în funcție de timp, între un minim și un maxim.

După atingerea stării de echilibru staționar, e necesar ca echivalentul unei doze unice să se elimine într-o perioadă de timp egală cu τ. Deci doza administrată este egală cu cea care s-a eliminat. Or, în administrarea repetată, diferența dintre conținutul medicamentos în organism, înainte și după fiecare doză, tinde spre o valoare constantă care este egală cu o doză unică. Deci în fiecare inteval de adminstrare τ, o doză unică este eliminată și apoi reînlocuită prin injectarea unei noi doze.

S-a demonstrat matematic și este acceptat în mod general faptul că intervalul de administrare optim, pentru cea mai mare parte a substanțelor medicamentoase, este egal cu timpul lor de înjumătățire biologică. O substanță cu $t_{1/2}$ mare se va administra la intervale mai mari de timp decît alta la care $t_{1/2}$ este scurt. (fig. 7.5).

Timpul de înjumătățire biologică al substanței A este de 2 ore iar al substanței B este de 4 ore. Pentru menținerea nivelului medicamentos sanguin terapeutic de 4 mg, este necesar să

Scanned with OKEN Scanner

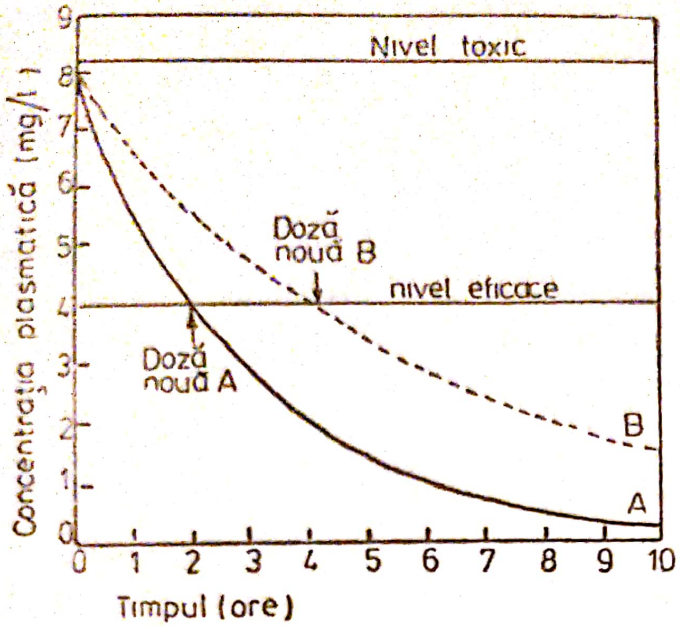


Fig. 7.5. Curbele nivelului plasmatic în cazul a două substanțe medicamentoase *A* și *B*, administrate intravenos, care au aceleași concentrații minime eficiente și același nivel toxic, dar diferă în privința timpului de înjumătățire biologică. (3)

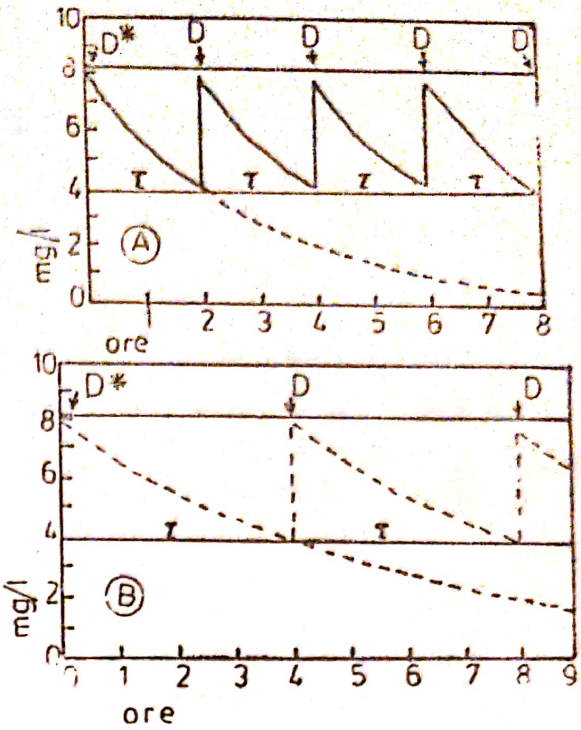


Fig. 7.6. Modul de administrare a substanțelor medicamentoase *A* și *B* din fig. 7.5, pentru menținerea nivelului terapeutic (3).

se repete doza substanței *A* după 2 ore, iar a celei *B* după 4 ore, administrînd cîte 4 mg în fiecare caz (fig. 7.6).

În acest fel, nivelul plasmatic medicamentos urcă imediat după administrare la 8 mg/l dar nu coboară sub 4 mg/l pînă la următoarea doză. Se poate observa de asemenea că doza de menținere (4 mg) este egală cu jumătate din doza de atac.

Regimul de administrare optim în acest caz este $\tau = t_{1/2}$ și $D^* = 2\,D$. Acesta este dealtfel regimul de administrare cel mai des întîlnit în terapeutică. Nu este însă posibil ca întotdeauna să se aplice un astfel de regim de administrare. În cazul în care $t_{1/2}$ al substanței medicamentoase este prea mic, ar trebui să se efectueze administrări prea frecvente cu inconveniente pentru bolnav și personalul specializat pentru tratament intravenos și ar exista riscul nerespectării unui astfel de regim pe timpul nopții. Alteori, cînd $t_{1/2}$ este prea mare, pacientul poate uita să-și administreze doza (multe substanțe medicamentoase au $t_{1/2}$ mai mare de 30 ore). În aceste situații, este necesară alegerea dozei terapeutice, a intervalului de administrare și a oportunității dozei de atac și a mărimii sale.

Fracțiunea din doza administrată care rămîne în organism după trecerea unei perioade de timp egală cu un interval de do-

Scanned with OKEN Scanner

zare (f) se poate calcula. În cinetica de ordinul intîi, s-a arătat la cap. 2, $\ln Q = \ln D - \beta \cdot t$, unde β este constanta vitezei de eliminare. De aici $\ln f = \ln \frac{Q}{D} = -\beta t$ sau în termenii $t_{1/2}$:

$$t_f = \frac{\ln f}{-\beta} \text{ adică } \tau = \frac{\ln f}{-\beta} \tag{398}$$

În cazul unei substanțe medicamentoase monocompartimentate cu $t_{1/2} = 6$ ore și $V_d = 40$ l, se obține $f = 0{,}25$. Dacă se administrează o doză intravenos de 210 mg tot la $\tau = 12$ ore, se vor obține următoarele valori ale C_{max} și C_{min}:

$$C_{max} = \frac{B}{1 - f} \tag{399}$$

unde B este interceptul fazei β cu ordonata.

Cum $V_d = \frac{D}{C_0 \text{ (sau } B)}$, în exemplul citat, $B = \frac{210}{40} = 5{,}25$.

Înlocuind, obținem $C_{max} = \frac{5{,}25}{1 - 0{,}25} = 7$ mg%.

Valoarea lui $C_{min} = \frac{B \cdot f}{1 - f}$ (400)

În exemplul dat, $C_{min} = \frac{5{,}25 \cdot 0{,}25}{1 - 0{,}25} = 1{,}75$ mg/l.

Pentru a calcula doza de atac,

$$D^* = \frac{D}{1 - f} \tag{401}$$

Pentru calcularea domeniului terapeutic în care să se încadreze concentrația substanței medicamentoase administrate repetat se pot folosi ecuațiile redate la cap. 3. Un exemplu este dat mai jos pe baza datelor din fig. 7.7. În acest caz, $\tau = t_{1/2} = 4$ ore; $k_{el} = 0{,}173$ h^{-1}; $V_d = 20$ litri; $C_{min} = 0{,}5$g; $C_0 = 0{,}025$ g/l; $D = 0{,}5$ g(determinată experimental); $D^* = 2D = 1$ g.

$$C_{max} = 2C_{min} = 0{,}050 \text{ g/l}.$$

În cazul în care se modifică intervalul de dozare de la 4 ore la 8 ore din considerente de comoditate pentru pacient, se vor

Scanned with OKEN Scanner

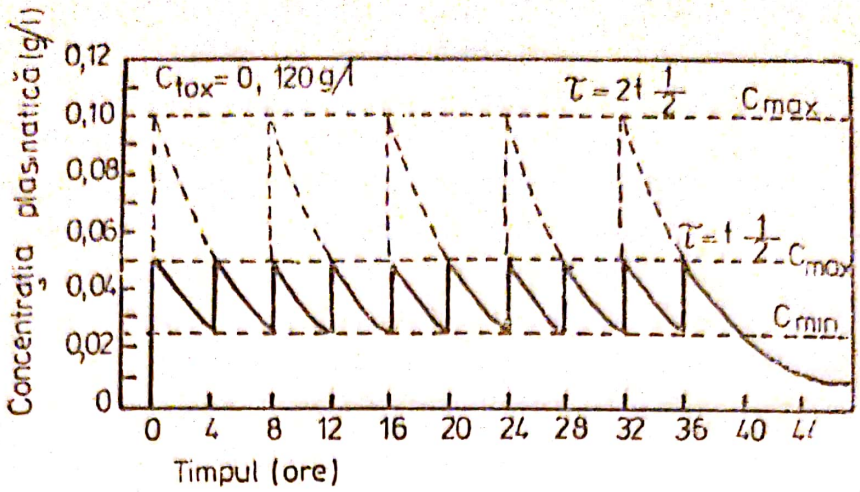


Fig. 7.7. **Ilustrarea grafică a nivelelor sanguine ale unei substanţe medicamentoase administrată intravenos la intervale egale cu $t_{1/2}$ (linia continuă) şi la intervale duble faţă de $t_{1/2}$ (linia discontinuă) (3).**

calcula noile doze de administrat. Cu ajutorul ecuaţiei 236 se calculează $D = 1{,}50$ g şi $D^* = 2$ g; $C_{min} = 0{,}025$ g/l prin definiţie, iar $C_{max} = 0{,}100$ g/l prin calcul, avînd o valoare sub concentraţia toxică, ceea ce arată că noul regim de administrare este corespunzător.

Relaţia între D^* şi D pentru diferite intervale de administrare exprimate în funcţie de $t_{1/2}$ este exemplificată în tabelul 7.2.

Tabelul 7.2

Relaţia între doza de atac şi doza de menţinere, pentru diferite intervale de administrare (τ) exprimate în funcţie de timpul de înjumătăţire biologică ($t_{1/2}$) a substanţelor medicamentoase (3)

Valoarea lui τ	Relaţia D^*/D	
	intravenos	extravascular
0,50 $t_{1/2}$	3,45	4,16
0,75 $t_{1/2}$	2,46	2,65
$t_{1/2}$	2,00	2,05
2 $t_{1/2}$	1,33	1,33
3 $t_{1/2}$	1,14	1,14
4 $t_{1/2}$	1,07	1,07
5 $t_{1/2}$	1,03	1,03
10 $t_{1/2}$	1,00	1,00

Scanned with OKEN Scanner

O problemă ridicată în practica administrării dozelor se referă la *discontinuitatea tratamentului în timpul nopții*. O situație potențial periculoasă poate să se instaleze prin omiterea unor doze de către pacient sau de către personalul însărcinat cu medicația, față de o schemă de tratament recomandată (fig. 7.9). Substanța cu $t_{1/2} = 3{,}5$ ore s-a administrat intravenos la 4 ore. După 4 doze, pacientul nu a mai primit două doze succesive, la 16 și la 20 ore, ceea ce a determinat o scădere a concentrației sanguine sub nivelul minim eficient pentru o perioadă de 8 ore. O atare situație poate avea consecințe grave pentru pacient.

7.3.2. ADMINISTRAREA PERORALĂ

Prin administrarea medicamentului peroral la intervale egale de timp, se obțin nivele medicamentoase sanguine crescătoare care conduc la realizarea unei stări de echilibru staționar, platou, asemănătoare celei obținute după administrarea de doze repetate intravenos, cu diferența că fluctuațiile, în cazul administrării perorale, sînt mai mari. Curbele concentrațiilor sanguine și ecuațiile pentru determinarea valorilor C_{max}, C_{min}, t_{max} și a dozelor de menținere și de atac s-au descris la cap. 3.

Un exemplu de calcul al regimului de administrare, în cazul unui medicament administrat repetat peroral, este redat în fig. 7.8 pentru o substanță medicamentoasă cu $k_{el}=0{,}173\ h^{-1}$; $k_a=0{,}88\ h^{-1}$;

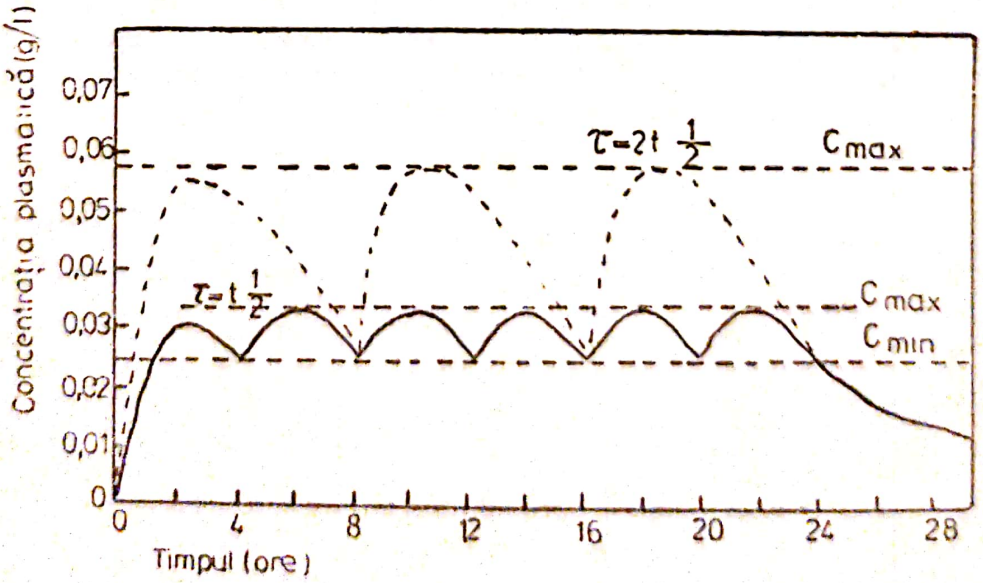


Fig. 7.8. Nivelele sanguine după administrarea perorală a unei substanțe medicamentoase la intervale egale cu $t_{1/2}$ (linia continuă) și duble față de $t_{1/2}$ (linia discontinuă) (3).

Scanned with OKEN Scanner

$\tau = t_{1/2} = 4$ ore; $C_{min} = 0{,}025$ g/l; $\left(C_{min} = C_0;\ C_0 = \frac{D}{V_d} = \frac{0{,}5}{20} = 0{,}005 \text{ g/l}\right)$. Se calculează $D = 0{,}42$ g și din ecuația ce dă raportul dozei de atac față de cea de menținere se calculează $D^* = 0{,}87$ g. În cazul în care administrarea se face la un interval dublu față de $t_{1/2}$, deci $\tau = 2\,t_{1/2} = 8$ ore, regimul de administrare a dozelor va fi: $D = 1{,}21$ g; $D^* = 1{,}61$ g; $C_{max} = 0{,}057$ g/l; $C^m{}_{in} = 0{,}025$ g/l. Întrucît concentrațiile maximă și minimă se găsesc în intervalul terapeutic ($C_{toxică} = 0{,}12$ g/l), noul regim de administrare este de asemenea viabil.

S-a arătat anterior pericolul omiterii unor doze, de exemplu în timpul nopții. Există, în schimb, posibilitatea unui *tratament discontinuu în timpul nopții* dacă acesta se bazează pe calcule farmacocinetice, fără a împieta asupra nivelelor medicamentoase terapeutice. Luînd ca exemplu substanța medicamentoasă menționată pentru medicația repetată peroralã, în timpul zilei se va administra cu un regim de $\tau = t_{1/2} = 4$ ore, iar seara se poate administra o doză $D = 1{,}5$ g, care va asigura nivelul terapeutic pe 8 ore după care, în timpul zilei se poate administra din nou la 4 ore.

O problemă deosebită în stabilirea unui regim corect de administrare o dă *asocierea unor substanțe medicamentoase cu diferite $t_{1/2}$ în același preparat farmaceutic*. O astfel de asociere nu este justificată din punct de vedere farmacocinetic și poate avea consecințe clinice nedorite. Două substanțe cu $t_{1/2}$ sensibil diferit vor cere doze de atac diferite. Ca urmare, prin calcul se va asigura o doză de atac corectă numai pentru o sub-

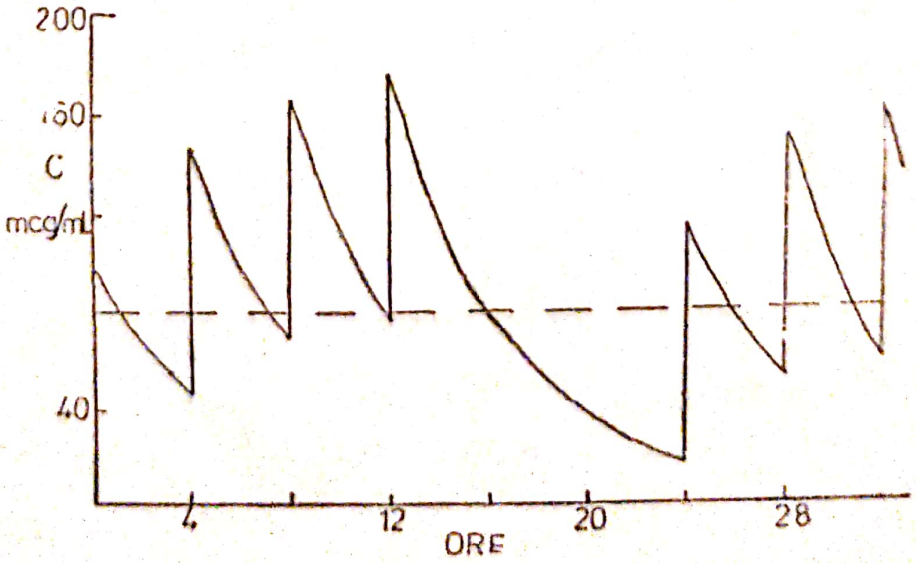


Fig. 7.9. Efectul omiterii unor doze dintr-o schemă de administrare (2).

Scanned with OKEN Scanner

stanță medicamentoasă, pentru cealaltă, doza va fi insuficientă, sau depășită. Dificultatea ajustării intervalului de dozare va duce inevitabil la efecte toxice sau la ineficiență din partea unui component asociat. În aceste situații se recomandă o administrare simultană a celor două substanțe medicamentoase din preparate farmaceutice diferite, după scheme de administrare a dozelor individualizate.

În literatura de specialitate există și alte metode ingenioase de calcul a schemelor de administrare repetată peroral a unor antibiotice (4)

$$\frac{\text{Doză și } C_{min} \text{ fixe, iar } \tau \text{ și } C_{max} \text{ variabile}}{\tau = 3{,}32\, t_{1/2} \log (1 + C_0/C_{min})} \qquad (402)$$

Pentru doxiciclină C_0, după o doză orală unică (0,15 g), este de 1,2 mcg/ml (din curba concentrației sanguine în timp); $t_{1/2} =$ $= 19$ h; C_{min} necesar $= 1{,}6$ mcg/ml (calculată ca dublul concentrației minime inhibitorii pentru un organism particular, în sînge). Astfel,

$$\tau = 3{,}32 \times 19 \times \log (1 + 1{,}2/1{,}6) = 15{,}3 \text{ ore.}$$

Deci se vor administra 0,15 g tot la 15 ore.

$$\frac{\tau \text{ și } C_{min} \text{ fixe, iar doza și } C_{max} \text{ variabile}}{\log \left(1 + \frac{C_0^1}{C_{min}}\right) = \frac{\tau}{3{,}22 \times t_{1/2}}} \qquad (403)$$

C_0^1 = valoarea lui C_{max} în cazul dozei dorite. Se calculează că $C_0^1 = 0{,}88$ μg/ml.

S-a menționat mai sus că o doză de 0,15 g dă pentru C_{max} o valoare de 1,2 μg/ml; proporțional, pentru C_0^1 de 0,88 μg/ml, doza va fi 0,11 g. Deci, regimul de dozare va fi 0,11 g doxiciclină, tot la 12 ore.

$\tau = t_{1/2}$, C_{min}, fixe; doza și C_{max} variabile

cînd $\tau = t_{1/2}$, doza de atac este dublă față de cea de menținere.

C_{min} și C_{max} fixe, doza și τ variabile

În cazul în care substanța medicamentoasă ridică probleme de toxicitate, e de dorit să se mențină un platou în domeniul terapeutic. Pentru calcularea intervalului de dozare,

$$\tau = 3{,}32\, t_{1/2} \log \left(\frac{C_{max}}{C_{min}}\right) + t_a \qquad (404)$$

Scanned with OKEN Scanner

unde t_a = timpul mediu al absorbției unei doze a substanței medicamentoase și se evaluează din curba concentrației sanguine după o doză unică. Spre exemplu, în cazul fenitoinei, o concentrație de 10 μg/ml este eficientă, în timp ce la peste 20 μg/ml apar efecte secundare (nistagmus etc.) Deci intervalul terapeutic va fi între $C_{min} = 10$ μg/ml și $C_{max} = 20$ μg/ml. În cazul fenitoinei $t_{1/2} = 32$ h ; t_a s-a evaluat la 2 h ; C_0 se evaluează din curba de absorbție după o doză orală unică. τ se poate calcula apoi cu ecuația 402.

$\bar{C}$ fixă, τ sau doza variabile

S-a arătat la capitolul 3 că

$$D = \frac{\tau \cdot V_d \cdot \bar{C}}{1{,}44 \cdot F \cdot t_{1/2}}; \quad \tau = \frac{1{,}44 \cdot F \cdot D \cdot t_{1/2}}{V_d \cdot \bar{C}} \qquad (405)$$

unde $\bar{C}$ = nivelul mediu sanguin dorit, F = fracțiunea din doză absorbită. În exemplul fenitoinei, dat mai sus, $\bar{C}$ poate fi luat ca 15 μg/ml. Dacă presupunem că $F = 1$, iar $V_d = 54$ litri, la un adult (0,72 l/kg), atunci doza va fi 600 mg, care se administrează tot la 34 ore. Acest interval de administrare fiind prea mare, se va alege altul, păstrînd un nivel sanguin mediu dorit și calculînd doza cu ec. 405.

În cazul fenitoinei se recomandă o doză unică zilnică, deci pentru un adult de 70 kg,

$$D = \frac{24 \cdot (70 \times 0{,}72) \cdot 15}{1{,}44 \cdot 1 \cdot 32} = 400 \text{ mg/zi.}$$

Dacă $\bar{C}$ se alege 10 μg/ml, doza zilnică va fi de aprox. 300 mg.

Avantajul ecuației (405) este că permite o corecție a dozei în funcție de biodisponibilitatea substanței medicamentoase din forma farmaceutică.

7.3.3. ACUMULAREA SUBSTANȚELOR MEDICAMENTOASE

Acumularea se referă la creșterea cantității de substanță medicamentoasă în organism după administrarea repetată a medicamentului, respectiv atingerea nivelelor medicamentoase sanguine în starea de echilibru staționar sau platou.

Scanned with OKEN Scanner

Fenomenul de acumulare nu este rezultatul unei proprietăți a substanței medicamentoase, ci este consecința unui anumit regim de administrare a dozelor. Orice substanță medicamentoasă administrată într-o doză suficientă și cu o frecvență suficientă, se va acumula. Fenomenul de acumulare prezintă însă unele consecințe semnificative clinic în cazul substanțelor cu $t_{1/2}$ lung. Acumularea este rezultatul administrării repetate a unui medicament și este o parte esențială a regimului de administrare; ea nu este nedorită decît dacă apar efecte secundare toxice.

În cazul unui model farmacocinetic monocompartimentat, cantitatea de substanță medicamentoasă în organism, în platou, după un regim de administrare repetată la interval τ, va fi:

$$Q = D\left(\frac{1}{1 - e^{K_{el} \cdot \tau}}\right) \tag{406}$$

unde D = doza, iar K_{el} = constanta vitezei de eliminare.

În general, platoul se realizează după 6—20 doze.

Pentru aprecierea riscului toxic al acumulării se poate calcula indicele de acumulare, R_A(15)

$$R_A = \frac{1{,}44 \cdot t_{1/2}}{\tau} \tag{407}$$

Cu cît mai mare este valoarea indicelui de acumulare, cu atît acumularea se manifestă mai puternic.

Dacă $\tau \geqslant 1{,}44 \cdot t_{1/2}$, indicele de acumulare R_A este mai mic decît 1 și nu are loc acumularea. Digoxina are $t_{1/2} = 32$ h și se administrează de obicei ca doză unică zilnică ($\tau = 24$ h); $R_A = 1{,}92$. Există deci un anumit risc de acumulare, ceea ce implică atenție în modul administrării sale. Digitoxina are $t_{1/2} = 200$ ore; în cazul unei administrări zilnice unice, $R_A = 12$; în acest caz riscul acumulării este mare. Fenobarbitalul este utilizat în epilepsie, cu un dozaj de 100 mg pe zi divizate în trei doze. Timpul de înjumătățire biologică a fenobarbitalului variază între 50 și 150 ore, deci are un R_A între 9 și 27, ceea ce poate duce la toxicitate ca urmare a acumulării. În cazul său însă, ca urmare a inducției enzimatice asupra propriului său metabolism, scade $t_{1/2}$ la administrări repetate, încît efectul toxic al acumulării este mai mic decît ar fi de așteptat.

În unele cazuri, substanța medicamentoasă nu se distribuie uniform în tot organismul, ca în cazul modelului farmacocinetic

Scanned with OKEN Scanner

monocompartimentat, ci urmează o cinetică bicompartimentată. Așa, de exemplu, digoxina are o cinetică descrisă de un model bicompartimentat. În cazul administrării de 0,25 mg la intervale de 12 ore pentru o lungă perioadă de timp, a două preparate, unul A, cu viteza mare de absobție ($K_a = 1h^{-1}$) și altul, B, cu o viteză mică de absorbție, ($K_a = 0{,}2\ h^{-1}$) se obțin curbele din fig. 7.10. ($K_{12} = 1h^{-1}$; $K_{21} = 0{,}1h^{-1}$; $K_{el} = 0{,}31\ h^{-1}$; $V_c = 50\ l$; $V_p = 500\ l$)

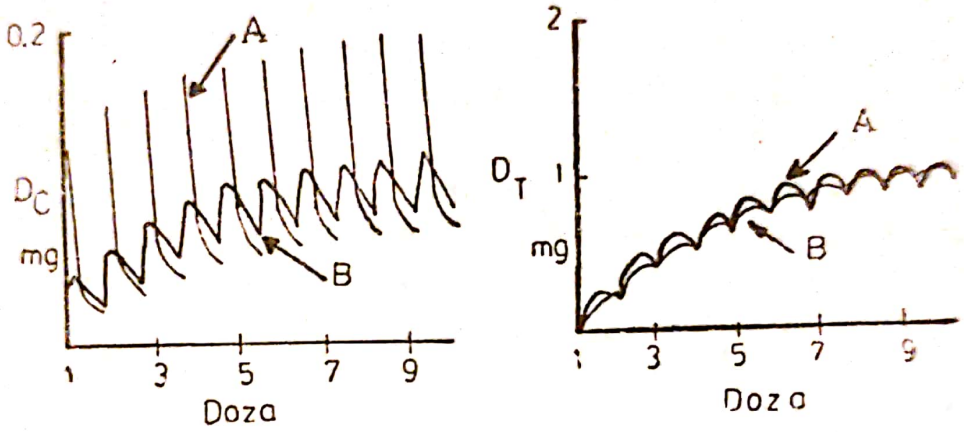


Fig. 7.10. Simularea nivelelor digoxinei în compartimentul central și periferic (profund), după administrare orală (2). a) compartiment central; b) compartiment periferic; A = absorbție rapidă; B = absorbție lentă.

Din ambele preparate se absoarbe aceeași cantitate de substanță medicamentoasă, dar cu viteze diferite. În compartimentul central C_{max} are valori mai mari pentru preparatul A (fig. 7.10), deci acesta ar putea avea și un risc mai mare al toxicității. Totuși, dacă analizăm curbele concentrațiilor medicamentoase în compartimentul tisular, profund (fig. 7.10b) (țesut gras, muscular, osos etc., deci țesuturi cu o slabă circulație sanguină, dar mare afinitate pentru substanța medicamentoasă), constatăm variații relativ mici între cele două preparate. În schimb, conținutul în compartimentul periferic este mult mai mare decît în compartimentul central. Ținînd seama că acest compartiment acționează ca un „rezervor" pentru compartimentul central, cedarea sa se va face treptat, o lungă perioadă de timp ($K_{21} < K_{12}$). Prin urmare se poate vedea importanța evaluării riscului acumulării dependent de evaluarea corectă a modelului farmacocinetic. Tratarea comportamentului digoxinei ca monocompartimentat, ar lua în considerare numai nivelele medicamentoase sanguine, ceea ce ar face să se piardă din vedere riscul de toxicitate determinat de acumularea în compartimentul tisular, profund.

Scanned with OKEN Scanner

Ecuațiile necesare unui regim de dozare pentru o substanță medicamentoasă bicompartimentată s-au arătat.

S-a demonstrat totuși (16) că pentru majoritatea substanțelor medicamentoase cu o cinetică bicompartimentată, se pot stabili scheme de administrare cu o margine de siguranță mare, prin aplicarea celor cu o cinetică monocompartimentată.

În acest scop e necesară însă determinarea curbei complete a concentrațiilor plasmatice, după administrarea unei doze unice D; din panta curbei descrescătoare exponențiale, se calculează constanta vitezei de eliminare K_{el}; dacă administrarea s-a făcut extravascular, se determină și constanta vitezei de absorbție K_a. Cu ajutorul acestor constante se calculează C_{min} și C_{max} conform regulilor modelului monocompartimentat, în funcție de τ utilizat (de obicei egal cu $t_{1/2}$), precum și relația D^*/D.

Fac excepție de la ceastă regulă substanțele medicamentoase la care $K_{12}/K_{21} >>> 1$, deci acelea la care are loc o distribuție și o reținere semnificativă a substanței medicamentoase în depozitele intracelulare neapoase.

În această situație trebuie aplicate formulele de calcul pentru bicompartimentat, indicate în lucrare (cap. 3.2)

7.4. PROCEDEE SIMPLIFICATE DE CALCUL AL SCHEMELOR DE ADMINISTRARE

De obicei, parametrii farmacocinetici care descriu concentrația medicamentoasă plasmatică în funcție de timp, după o doză unică, se folosesc pentru simularea concentrațiilor plasmatice după administrări repetate, cu ajutorul unor ecuații rezolvate cu un calculator numeric.

Atunci cînd medicul sau farmacistul nu dispun de valorile constantelor farmacocinetice ale unei substanțe medicamentoase, ci numai de unele date cu privire la nivelul medicamentos sanguin, sau dispun de unele informații din literatură, există totuși posibilitatea rezolvării unor probleme de utilizare clinică a unor medicamente. Una dintre datele cele mai importante necesare stabilirii unui regim de administrare a medicamentelor este timpul de înjumătățire biologică. În tabelul 7.3 sînt redate valorile $t_{1/2}$ pentru cîteva substanțe medicamentoase stabilite pentru indivizi fără afecțiuni renale sau hepatice (17).

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 7.3

Timpul de înjumătățire biologică la om a diferitelor substanțe medicamentoase (17)

Substanța medicamentoasă	$t_{1/2}$ (ore)	Substanța medicamentoasă	$t_{1/2}$ (ore)
Acetaminofen	1,62—2,83	Fenilbutazona	45—72
Acetazolamida	1,58—4,1	Gentamicina	1—2
Ac. acetilsalicilic ($t_{1/2}$ ca ac. salicilic)	6	Glutetimida	10
Aminofenazona	3	Griseofulvina	17,5
Acid nalidixic	8,25	Heparina	1,61+0,07
Acid PAS	1	Hidrocortizon	1,68
d—Amfetamină	12,5	Hidrazida I.N.	1—2,6
Ampicilina	1—2	Imipramina	3,5
Antipirina	12	Indometacin	1—2
Bacitracina	1,5	Lasix	0,2
Barbital	4,8	Lincomicina	4,6 —4,8
Bishidroxicumarina	27±5	Litiu	10
Cafeina	3,5	Meprobamat	6,4 —16,6
Canamicina	4	Meticilina	0,5
Carbenicilina	1,5	Metaqualona	8
Carbocromen	1	Metaciclina	8—15
Cefalexina	2	Nafcilina	1,1
Cefaloridina	1,5	Neomicina	5,4
Cefalotina	0,85	Nitrofurantoina	0,5
Chinină clorhidrică	4,5	Nitroglicerina	0,55
Cloramfenicol	2,5 —4	Noscapina	0,15
Clordiazepoxid	7—15	Novobiocina	2,3
Clorpromazina	2—31	Oleandomicina	1
Clorpropamida	24—36	Papaverina	1,67
Clortetraciclina	2—5	Oxacilina	1,1 —1,5
Clindamicina	2—4	Penicilina G	0,5
Clofibrat	12	Pentobarbitalul	42
Cloxacilina	0,4—0,7	Polimixina B	6
Colistin	1,5—3	Probenecidul	6—12
Ciclofosfamid	4,1	Procaina	0,37
Cicloserina	10	Propranololul	2,3
Decametoniu	0,8	Pirolidinmetil-tetraciclina	6—7
Diazepam (după 24 ore)	27—28	Rifamicina	1,46
Dicloxacilina	0,5	Salicilat de sodiu	6,2
Dicumarol	32	Streptomicina	2,2—3,2
Digitoxina	72—144	Sulfacetamida	12,8
Digoxina	36	Sulfadiazina	8—16
Difenilhidantoina	23,5±11	Sulfadimetoxina	28—42
Doxiciclina	15	Sulfamerazina	16—24
Efedrina	5,99	Sulfatiazol	3,5
Eritromicina	1—2	Sulfizoxazol	3—4
Fenobarbital	48—144	Tetraciclina	6—8
		Tolbutamida	7,5

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 7.3 (continuare)

Substanța medicamentoasă	$t_{1/2}$ (ore)	Substanța medicamentoasă	$t_{1/2}$ (ore)
Trimetoprim	16	Varfarina	41
Vancomicina	2—4	Xilocaina	1,5
Viomicina	3—4		
Vitamina A	9,1		
Vitamina B_1	0,35		

Determinarea *constantei vitezei de absorbție* a unei substanțe medicamentoase dintr-o formă farmaceutică se poate face prin diferite metode care presupun un număr suficient de date ale concentrațiilor sanguine în timp. O estimare rapidă, în scopuri clinice, chiar avînd un număr limitat de probe de sînge (3—4 probe), luate în perioada în care se așteaptă atingerea maximului concentrației sanguine, se poate face, avînd din literatură date privind constanta vitezei de eliminare a substanței medicamentoase sau $t_{1/2}$, în situația absenței unei afecțiuni renale (18), utilizînd o nomogramă (fig. 7.11). Aplicarea sa este posibilă în cazul unui model farmacocinetic monocompartimentat în următoarele condiții: absorbția începe imediat după administrare, maximul concentrației se poate determina, K_{el} se cunoaște, $K_a > K_{el}$ și constanta de absorbție nu e dependentă de doză.

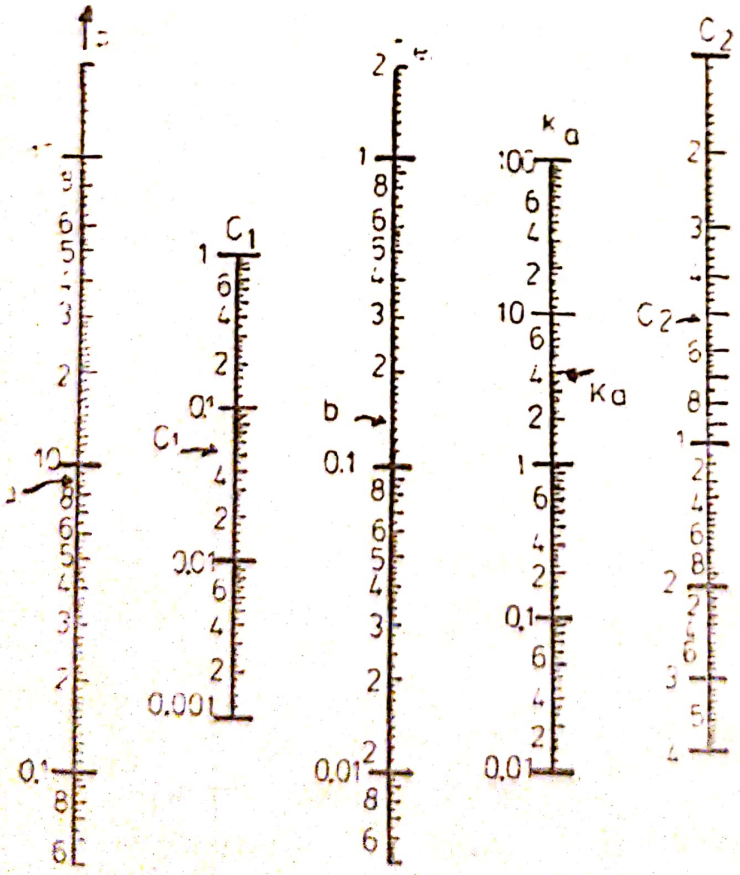


Fig. 7.11. Nomogramă pentru estimarea constantei vitezei de absorbție (18).

În cazul în care timpul de realizare a maximului concentrației plasmatice (t_p) s-a determinat experimental și este, de exemplu,

Scanned with OKEN Scanner

0,87 h. (punctul a, fig. 7.11), iar $K_{el} = 0,14$ h^{-1} din literatură (punctul b), se unesc aceste două puncte printr-o linie dreaptă. Valoarea de pe coloana intersectată de această dreaptă, C_1, se citește pe scala C_1 (0,051). Se ia pe scala C_2 aceeași valoare (0,051, punctul C_2), și se unește cu punctul b printr-o linie dreaptă. Aceasta intersectează scala K_a în punctul $K_a = 4$ h^{-1}. Aceasta este valoarea căutată.

PROCEDEU GRAFIC DE STABILIRE A UNUI REGIM DE ADMINISTRARE A DOZELOR

Să presupunem că este necesară stabilirea unei scheme de administrare i.v. a cefalexinei, într-o infecție cu stafilococ aureus, la un adult, de 60 kg., cu o funcție renală normală (2). Care este doza necesară și cu ce frecvență să se administreze? Datele referitoare la doză se stabilesc clinic, farmacocinetic, sau pot fi furnizate de literatură sau chiar de prospectul medicamentului. În cazul dat, microorganismul este sensibil la concentrații ale cefalexinei de 1—6 mcg/ml ser. Să alegem 6 mcg/ml drept C_{min}. Literatura arată că doze pînă la 12 g/zi nu sînt toxice la om, deci riscul toxicității cu doze mari este scăzut. Tot în literatură se caută date privitoare la farmacocinetica substanței. Cu ajutorul datelor concentrațiilor sanguine după o doză de 1 g i.v. se construiește curba din fig. 7.12, reprezentînd log concentrațiilor în funcție de timp. Din panta dreptei se calculează $K_{el} = 0,83_h^{-1}$ și interceptul cu ordonata $C° = 33$ mcg/ml. Se trage o paralelă cu abscisa la nivelul $C_{min} = 6$ mcg/ml ($\log C = 0,78$ în acest caz) pînă se intersectează dreapta concentrațiilor. De aici se coboară o perpendiculară spre abscisă, obținînd timpul $t = 2,25$ h în care o doză de 1 g, administrată i.v., va fi eficientă. Deci, schema de administrare va fi de 1 g la intervale de 2 ore. Numărul de administrări este prea mare. Alegînd $\tau = 4$ ore, ar trebui stabilită o nouă doză. În acest scop, se trage o linie prin $t=4$ pînă intersectează pe cea a C_{min}. Prin punctul obținut se trage o linie paralelă cu cea a concentrațiilor sanguine, pînă la intersectarea ordonatei. Interceptul $C°$ este 126 mcg/ml (antilog 2,1). Dacă 1 g administrat i.v. dă 33 mcg/ml, proporțional, la 4 ore, vor fi necesare 3,8 g cefalexină. Deci administrînd 3,8 g tot la 4 ore, se obține un nivel sanguin peste 6 mcg/ml. În acest fel însă, cantitatea administrată zilnic ar fi de 23 g ceea ce ar fi foarte mult. Administrînd 1 g la 2 ore, într-o zi s-ar da 12 g. Ca urmare, perfuzarea cefalexinei pare a fi

Scanned with OKEN Scanner

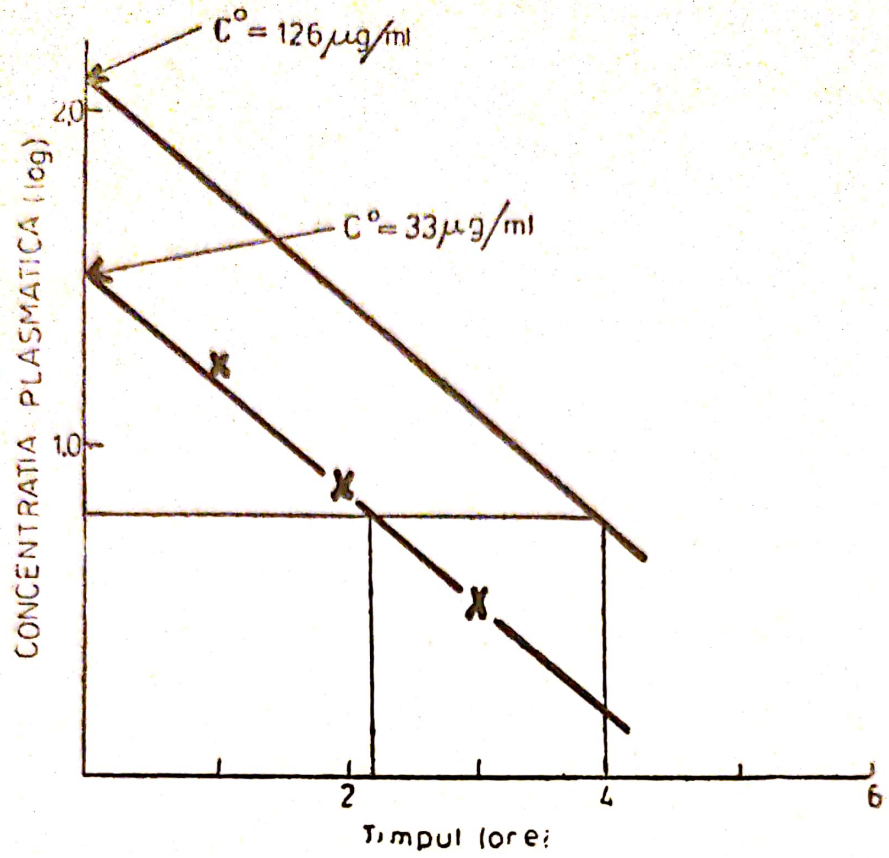


Fig. 7.12. Metodă grafică pentru stabilirea unui regim de administrare (2).

cea mai bună metodă de administrare. În platou $C = \frac{K_0}{V_d \cdot K_{el}}$. Dacă ne decidem la un platou de 12 mcg/ml spre a ne asigura de o concentrație de peste 6 mcg/ml în timpul perfuzării, calculăm $V_d = 30$ litri $\left(V_d = \frac{D}{C^\circ} = \frac{1\text{ g}}{33\text{ mcg/ml}}\right)$, iar $K_{el} = 0{,}83\ h^{-1}$, viteza de perfuzare necesară pentru realizarea platoului este viteza $= C \cdot V_d \cdot K_{el} = 300$ mg/h. Deci se va realiza nivelul sanguin util prin perfuzarea zilnică de 7,2 g cefalexină, printr-un procedeu sigur și economic.

PREVEDEREA CONCENTRAȚIEI ÎN PLATOU PE BAZA UNEI SINGURE CONCENTRAȚII MEDICAMENTOASE SANGUINE

Există mai multe metode pentru stabilirea C_{max} și C_{min} în administrarea repetată a medicamentelor. Metoda „unui singur punct" (19) permite, în scop clinic, o aproximare a nivelului medicamentos în platou și o ajustare a regimului de dozare înainte de administrarea dozei următoare. În acest scop, se administrează o doză test, se prelevează o singură probă

Scanned with OKEN Scanner

de sînge înaintea sfîrșitului primului interval de administrare și se determină concentrația medicamentoasă. Cunoscînd și creatinina serică a pacientului, din aceeași probă de sînge, $t_{1/2}$ a substanței medicamentoase (din literatură) și timpul aproximativ necesar pentru atingerea maximului concentrației sanguine (din literatură), se poate stabili regimul de administrare dorit.

$$C_{max} = \frac{\frac{C_{px}}{e^{-K_{el} \cdot t_x}} \cdot e^{-K_{el} \cdot t_p}}{1 - e^{-K_{el} \cdot \tau}} \tag{408}$$

$$C_{min} = \frac{\frac{C_{px}}{e^{-K_{el} \cdot t_x}} \cdot e^{-K_{el} \cdot \tau}}{1 - e^{-K_{el} \cdot \tau}} \tag{409}$$

unde C_{px} = concentrația medicamentoasă în faza de eliminare după prima doză; t_x = timpul după administrarea primei doze cînd s-a determinat C_{px}; t_p = timpul necesar pentru atingerea maximului concentrației după prima doză; τ = intervalul de dozare; K_{el} = constanta vitezei de eliminare.

PREVEDEREA NIVELELOR MEDICAMENTOASE SANGUINE DUPĂ DOZE REPETATE, PRIN METODA SUPRAPUNERII

Tehnica suprapunerii se poate aplica pentru prevederea nivelelor medicamentoase plasmatice la orice timp și după orice doză, în cazul în care concentrația plasmatică după o doză unică poate fi interpolată pentru obținerea interceptului la ordonată a fazei monoexponențiale, liniare, și cînd fiecare doză se administrează în faza postabsorbtivă, postdistributivă a curbei concentrației plasmatice în funcție de timp (20).

Concentrația plasmatică a substanței medicamentoase la timpul t' după administrarea primei doze va fi $C_1(t')$. După administrarea celei de a doua doze, la τ unități de timp după prima doză, concentrația plasmatică la timpul t' va fi suma nivelului plasmatic medicamentos dat de prima doză $B \cdot e^{-\beta(t'+\tau)}$ plus $C_1(t')$. În platou

$$\bar{C}(t') = C_1(t') + B \cdot e^{-\beta\tau}\left(\frac{1}{1 - e^{-\beta\tau}}\right)e^{-\beta t'} \tag{410}$$

Scanned with OKEN Scanner

După doza unică, dreapta fazei postabsorbtive, postdistributive este descrisă de ecuația

$$\log C(t) = \log B - \frac{\beta t}{2{,}303}$$

care permite determinarea lui B și β. Acestea se pot folosi în ecuația (410).

Exemplu: dacă $B = 71{,}4$ mcg/ml și $\beta = 0{,}0693\ h^{-1}$, presupunînd $\tau = 12$ ore, se poate calcula nivelul plasmatic la 3 ore după administrarea celei de a patra doze. Calculînd nivelul plasmatic după 3 ore (22 mcg/ml), valoarea $C_4(3)$, conform ecuației (410), va fi 62,93 mcg/ml, adică valoarea concentrației plasmatice a substanței medicamentoase la 3 ore, după a patra doză.

Tehnica suprapunerii se poate utiliza însă și fără folosirea ecuațiilor menționate mai sus. Metoda este ilustrată în tabelul 7.4 (21). Se determină nivelele medicamentoase sanguine după o doză unică (numerele fără paranteze în tabelul 7.4 coloana 3 sub „Doza 1"). Celelalte valori sînt obținute cu ajutorul ecuației corespunzătoare. Pentru a prevedea nivelele medicamentoase după administrări repetate la intervale de 6 ore, din nivelele cunoscute după o doză unică, se stabilește mai întîi porțiunea finală, a curbei log concentrațiilor după doza unică, în funcție de timp; se constată că porțiunea curbei este liniară între 6—12 ore. Prelungind această dreaptă, se pot obține nivelele sanguine și la alte timpuri decît la care s-au prelevat probele. Pentru aplicarea principiului suprapunerii, se copiază valorile nivelelor sanguine după o doză unică, în coloane separate, notate doza 2, doza 3 etc., începînd cu timpul în care începe noul interval de dozare (6 ore în exemplu dat). Întotdeauna se începe cu valoarea zero la timpul zero al unui nou interval de dozare. Apoi se adună valorile nivelelor sanguine la fiecare timp, suma fiind trecută în coloana notată $C_n(t)$. Valoarea astfel obținută reprezintă nivelul medicamentos sanguin prevăzut după doza n la timpul t, măsurat din momentul administrării primei doze. Reprezentînd grafic aceste nivele în funcție de timp, se poate obține curba caracteristică a acumulării, care în cazul exemplificat arată că platoul se atinge după aproximativ patru doze.

În vederea calculării dozei de atac,

$$D^* = D \frac{\text{Maximul concentrației sanguine în platou}}{\text{Maximul concentrației sanguine după prima doză}} \qquad (411)$$

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 7.4

Principiul suprapunerii pentru prevederea nivelelor sanguine după administrări repetate (21)

Numărul dozei	Timpul (ore)	Doza 1	Doza 2	Doza 3	Doza 4	Doza 5	Doza 6	Total $= C_n(t)$
1	0	0						0
	0,5	38,84						35,84
	1	58,63						58,63
	2	69,86						69,86
	3	65,93						65,93
	4	57,94						57,94
	5	49,57						49,57
2	6	41,96	0					41,96
	6,5	(38,53)	38,84					77,37
	7	35,36	58,63					93,99
	8	29,74	69,86					99,60
	9	25,00	65,93					90,93
	10	21,01	57,94					78,95
	11	17,65	49,57					67,22
3	12	14,83	41,96	0				56,79
	12,5	(13,61)	38,53	38,84				90,98
	13	(12,48)	35,36	58,63				106,5
	14	(10,49)	29,74	69,86				110,1
	15	(8,82)	25,00	65,93				99,75
	16	(7,41)	21,01	57,94				86,36
	17	(6,23)	17,65	49,57				73,45
4	18	(5,24)	14,83	41,96	0			62,03
	18,5	(4,81)	13,61	38,53	38,84			95,79
	19	(4,41)	12,48	35,36	58,63			110,9
	20	(3,70)	10,49	29,74	69,86			113,8
	21	(3,11)	8,82	25,00	65,93			102,9
	22	(2,62)	7,41	21,01	57,94			88,98
	23	(2,20)	6,23	17,65	49,57			75,65
5	24	(1,85)	5,24	14,83	41,96	0		63,88
	24,5	(1,70)	4,81	13,61	38,53	38,84		97,49
	25	(1,56)	4,41	12,48	35,36	58,63		112,4
	26	(1,31)	3,70	10,49	29,74	69,86		115,1
	27	(1,10)	3,11	8,82	25,00	65,93		104,0
	28	(0,92)	2,62	7,41	21,01	57,94		89,90
	29	(0,78)	2,20	6,23	17,65	49,57		76,43
6	30	(0,65)	1,85	5,24	14,83	41,96	0	64,53
	30,5	(0,60)	1,70	4,81	13,61	38,53	38,84	98,09
	31	(0,55)	1,56	4,41	12,48	35,36	58,63	113,0
	32	(0,46)	1,31	3,70	10,49	29,74	69,86	115,6
	33	(0,39)	1,10	3,11	8,82	25,00	65,93	104,4
	34	(0,33)	0,92	2,62	7,41	21,01	57,94	90,23
	35	(0,27)	0,78	2,20	6,23	17,65	49,57	76,70
	36	(0,23)	0,65	1,85	5,24	14,83	41,96	64,76

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 7.5

Date farmacocinetice ale unor substanțe medicamentoase antimicrobiene (22)

Substanța medicamentoasă	Procentul absorbit nemodificat	Timpul maximului concentrației (ore)	Volumul de distribție V_d	$t_{1/2}$ în faza beta (ore)	Procentul excretat nemodificat	Clearance renal (ml/min.)	Procentul legării de proteinele plasmatice
Aminoglicozide și polimixine							
Colistina	nesemnificativ (PO)	1—2 (IM)	33 litri	4,5	60—75	63	
Gentamicina	100 (IM) 0,2 (PO)	0,5—1 (IM)	0,28 litri per Kg	2	80—90	100	25—30
Canamicina	0,7 (PO) 40—80 (IM)	1—2 (IM)	0,19 litri per Kg	2,4	81	77	0—3
Neomicina	0,6 (PO)	1 (PO)		3	30—50		
Polimixina B				4,4	60		
Streptomicina		1—2 (IM)	0,26 litri per Kg	2,4	41—87	30—70	34
Cefalosporine							
Cefalexina	90 (PO)	1 (PO)	0,23 litri per Kg	0,9	96	252	15
Cefaloridina			0,23 litri per Kg	1,12	85	125	20
Cefalotina			0,26 litri per Kg	0,47	52	274	65
Cefanona			0,17 litri per Kg	2,5	95	47	88
Cefapirina			10 litri	0,6	60	115	
Cefazolina			0,14 litri per Kg	1,8	96	64	86
Peniciline							
Amoxicilina	bine absorbită	1,5—2 (PO)	14 litri	1	80	130	17

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 7.5. (continuare)

Ampicilina	53 (PO anhidră) 49 (trihidrat Policilin PO) 85 (IM ampicilină Na)	2 (IM trihidrat) 1 (IM, ampicilină Na) 1 (PO, anhidră trihidrat) 1,5—2 (PO Novoampicilin, Penbritin, Policilin)	27 litri	1	89	283	20
Carbenicilină	64 (IM) 50 (PO indanil carbenicilin Na)	0,5 (IM) 1 (PO sol. de de indanil sodiu 2 (PO, capsule indanil Na)	9,0 litri	1	84	86	50
Cloxacilină	77 (PO)	1 (PO)	10,8 litri	0,6	62	162	94
Dicloxacilină	75 (IM); 80 (PO)	1 (PO)	9,4 litri	0,7	73	114	96
Meticilina		0,5 (IM)	22 litri	0,43	62	350	28—49
Nafcilina	50 (PO)	1 (PO)	20 l/1,73 m²	0,50	38	160	90
Oxacilina	67 (PO)	0,5—1 (PO) sau (IM)	13 l/1,73 m²	0,40	55	210	92
Penicilina G	<30 (PO, Pen. G Na)	0,5—1 (PO)	33 litri	0,70	79	433	65
Fenoximetil-penicilina (Pen. VK)		0,50	51	0,53	26	393	74—83
Sulfamide							
Sulfadiazina			0,8 litri per Kg	16,7			32
Sulfamerazina			0,36 litri per Kg	23,5			

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 7.5 (continuare)

Substanța medicamentoasă	Procentul absorbit nemodificat	Timpul maximului concentrației (ore)	Volumul de distribuție V_d	$t_{1/2}$ în faza beta (ore)	Procentul excretat nemodificat	Clearance renal (ml/min.)	Procentul legării de proteinele plasmatice
Sulfametazina	85	4	43 litri	7,6	10—30		
Sulfametoxazol	90—100	2,1	0,36 litri per Kg	9,3	<30		62
Sulfametoxi-piridazina			0,20 litri per/Kg	34,6	40—50		83
Sulfizoxazol	100	2,5	0,164 litri per Kg	5,9	50		
Trimetoprim	90—100	3,4	2 litri per Kg	14	36		70
Tetracicline							
Clortetraciclina			0,92 litri per Kg 1,48 litri per Kg	56	18	32	
Demetilclor-tetraciclina		2—4	1,79 litri per Kg	13,6	42	35	75
Doxiciclina		2—4		16,6		20	82
Metaciclina	58	2—4	0,97 litri per Kg	14,3	60	29	78
Minociclina	>90	1—3		16	9	9	76

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 7.5 (continuare)

Oxitetraciclina			0,90 litri per Kg				
			1,89 litri per Kg	7 ;9,2	70	98,6	35
Tetraciclina	77	2—4	1,33 litri per Kg	10,8	48	50	
			1,59 litri per Kg	8,5	60	73	55
Antituberculoase							
Etambutol	80	2—4		3,5	75—90		39
Izoniazida	90 (PO)	1—2	0,6 litri per Kg	1—3 1/2			15
Acid-p-amino-salicilic	100 (PO)	1	0,23 litri per Kg	0,9	10		65
Rimfampicina	100 (PO)	2	65 litri	2	15	39	87
Viomicina		2 (IM)	0,24 litri per Kg	2	0,8	85	
Alte							
Cloramfenicol	75—90 (PO)	0,5—2 (PO)	40 litri	2,7	5—15	13—36	60—80
Clindamicina		0,8 (PO) 2,6—3,2 (IM, sare fosforică)	83 litri (media între 600—1200 mg i.v. inj.)	2,38	10	mic	94
Eritromicina	103, 104 (variază cu individul și cu forma sării)	variază	40 litri	1,2	15 (gluco-heptonat)	10—34	73 (bază) 93 (pro-pionat)
Lincomicina	30 (PO)	1 (IM)	22,9 litri	4,6	6—15 (în 24 ore)	mic	72
Vancomicina			33 litri	6	90—100	65	10

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 7.6

Date farmacocinetice ale unor substanţe medicamentoase antiaritmice (22)

Substanţa medicamentoasă	Procentul absorbit nemodificat	Timpul maximului concentraţiei (ore)	Volumul distribuţie V_d	$t_{1/2}$ în faza beta (ore)	Procentul excretat nemodificat	Clearance renal (ml/min.)	Procentul legării de proteinele plasmatice	Conc. terapeutică
Digitoxina	90—100	1	35 litri	6 zile	8	neglijabil	97 (de (albumine)	15—20 ng/ml
Digoxina	45—56 Lanoxin compr. 67 Lanoxin elixir 80—83 (IM) Lanoxin	0,5—0,75 (PO) 1—2 (IM)	580 litri	36	76	140	23	0,76—1,6 ng/ml
Difenihidantoina	98 (PO)	4	0,64 litri per Kg	22 (mari variaţii între indivizi)	<5	neglijabil	88	10—18 µg/ml
Lidocaina		0,5 (IM) 0,25 (intercostal)	1,7 litri per Kg	1,5	<10	192	66	2—5 µg/ml
Ouabaina			1430 litri	37 (în 24 ore)	80% (Clearance creatininic)			4—8 µg/ml
Procainamida	95 (PO)	<1	2 litri per Kg	3,5	48	220		0,04—0,08 µg/ml
Propranolol	0,4 (PO)	1,6	2,6 litri per Kg	3,1 (doză unică) 4,5 (doze repetate)	neglijabil	93		2—8 µg/ml
Chinidina	90 (PO)	2—4	146 litri	7,2	10—15	6,6	82	

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 7.7

Parametrii farmacocinetici ai unor hipnotice, sedative și psihoterapeutice (23)

Substanța medicamentoasă	$t_{1/2}$	$k_{Cel} = \frac{FD}{ASC}$ (ml/min)	$V_d(1)$
Barbital	2,5—4 zile	ca. 8	40—50
Fenobarbital	2—4 zile	ca. 4	20—50
Butobarbital	40 ore	18	ca. 60
Ciclobarbital	8—15 ore	35	37
Vinilbital	18—30 ore	17—52	40—100
Heptabarbital	6—11 ore	ca. 140	ca. 95
Methohexital	1—2 ore	650—1000	60—100
Amobarbital	20—24 ore		
		38	ca. 65
Pentobarbital	ca. 50 ore	ca. 28	41
	ca. 22 ore	ca. 30	ca. 65
Hexobarbital	3,5—6 ore	123—359	
	ca. 4,5 ore	ca. 259	ca. 80
Nitrazepam	21—28 ore	50—60	100—200
Flurazepam	<2 zile	mare	mare
Desalchilflurazepam	2—4 zile	ca. 500	ca. 2000
Methaqualona	2,6 ore	ca. 40	ca. 60
Clorpromazina	31 ore	ca. 190	ca. 470
Tioridazina	10	ca. 170	ca. 100
Butaperazina	12	ca. 100	65
Droperidol	2,3	500	ca. 110
Haloperidol	22	1450	2350
Imipramina	ca. 6	ca. 1000	ca. 700
Desipramina	ca. 17	ca. 2100	ca. 3000
Amitriptilina	ca. 6	ca. 1500	ca. 1000
Nortriptilina	ca. 27	1000	ca. 1300
Dexamfetamina	ca. 12	250	270
Metamfetamina	8—15	ca. 300	ca. 190
Fentermina	8—12	ca. 200	ca. 150
Clorfentermina	ca. 42	ca. 80	ca. 170
Efedrina	6	—	—
Amfepramona	2	—	—
Fenfluramina	7	—	—
Pipradrol	12	—	—
Amantadina	9—15	—	—

Scanned with OKEN Scanner

În exemplu dat, $D^* = \frac{115,6}{69,86}\ D^* = 1,65\ D$

Dacă se înmulțesc valorile din coloana 3, fig. 11 cu 1,65 și se repetă într-un alt tabel tehnica descrisă anterior, se obțin valorile după administrare repetată, dacă o doză de atac egală cu de 1,65 ori doza de menținere s-ar fi administrat inițial. Practic, în această situație, platoul se realizează din prima administrare.

Acest procedeu este valid în cazul în care farmacocinetica substanței este liniară, eliminarea se face după o cinetică de ordinul întîi, după doza unică s-au făcut suficiente recoltări încît curba semilogaritmică să reflecte corect faza liniară post-absorbtivă, postdistributivă.

Avînd în vedere utilitatea unor parametri farmacocinetici în stabilirea regimurilor de administrare a dozelor de medicamente, se redau astfel de date semnalate în literatură (tabelele 7.5., 7.6, 7.7 și 7.8). Aceste date se pot folosi pentru

Tabelul 7.8

Proprietăți farmacologice ale unor antiepileptice (24)

Substanța medicamentoasă	Administrare		Nivel sanguin așteptat µg/ml		Zile pînă la atingerea nivelului sanguin staționar	$t_{1/2}$ în ser (ore)	Nivel sanguin eficient µg/ml	Nivel toxic µg/ml
	mg/kg	mg/zi	Domeniu	Media				
Difenilhidantoina	1 —	— 300	1—3 5—20	2 10	5—10	24±12	>10	>20
Fenobarbital	1 —	— 180	5—15 10—30	10 20	14—21	96±12	>15	>40
Primidona	1	—	0,5—3	0,7	4—7	12±6	>5	>12
	—	750	5—15	8				
Fenobarbital	derivat		5—32	24	14—21	—	—	—
Etosuximida	1 —	— 1000	1—4 40—100	3 60	5—8	30±6	>40	>100
Carbamazepina	1 —	— 1200	0,1—0,5 3—12	0,3 6	2—4	12±3	>4	>8

Scanned with OKEN Scanner

calcularea unor regimuri de administrare. De exemplu, dacă în cazul lidocainei este necesar un platou de 3 micrograme per ml pentru un adult de 70 kg, viteza de perfuzare va fi = $= k_{el} \cdot V_d \cdot \bar{C} = 0{,}693/100$ min · 1,7 litri/kg · 70 kg · 3 μg/ml = = 2,5 mg/min (datele s-au luat din tabelul 7.5). Dacă în cazul unui pacient s-a dovedit că procainamida, administrată oral, duce la o diminuare a contracţiilor ventriculare, la o concentraţie de 6 μg/ml, doza de menţinere va fi:

$$D = \frac{\bar{C} \cdot V_d \cdot \tau}{1{,}44 \cdot t_{1/2} \cdot F} = \frac{6 \cdot 140 \cdot 4}{1{,}44 \cdot 3 \cdot 0{,}9} = 875 \text{ mg}$$

Se presupune că numai 90% din doza de procainamidă administrată peroral se absoarbe, de aceea în calcul a intrat şi acest parametru (Datele s-au luat din tabelul 7.6).

7.5. AJUSTAREA SCHEMELOR DE ADMINISTRARE ÎN INSUFICIENŢA RENALĂ

Eliminarea din organism a unui mare număr de substanţe medicamentoase sau a metaboliţilor lor se face, în principal, prin excreţie renală, ca urmare a unor procese ca: filtrare glomerulară, secreţie sau reabsorbţie tubulară.

Reabsorbţia depinde în mare măsură de pH-ul urinii; substanţele medicamentoase care sînt acizi slabi se vor găsi într-o proporţie predominant nedisociată la un pH acid, iar în această

Tabelul 7.9

Unele substanţe medicamentoase excretate în special prin rinichi

Digoxina	Acetazolamida	Neomicina
Procainamida	Clorotiazida	Vancomicina
Tubocurarina	Amiloridina	Penicilina G
Galamina	Clorpropamida	Carbenicilina
Hexametoniu	Fenformin	Ampicilina
Tetraetilamoniu	Colistin	Cefaloridina
Mecamilamina	Polimixina B	Cefalexina
Neostigmina	Canamicina	Lincomicina
Atropina	Streptomicina	Tetracicline
Metotrexat	Gentamicina	Sulfonamide
Etambutol	α-metildopa	Cicloserina

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 7.10

Substanțe medicamentoase secretate în tubii renali prin transport activ

Acizi		Baze
p-aminohipuric salicilic probenecid fenilbutazona indometacin diotrast penicilina sulfonamide	clorpropamida acetazolamida clorotiazida metotrexat dapsona glucuronații	Mecamilamina Tetraetilamoniu Hexametoniu Tolazolina Procaina Procainamida Chinacrina

formă sînt mai ușor reabsorbabile. Pentru bazele slabe, situația se prezintă invers.

Unul din cei mai însemnați factori care trebuie luați în considerare în excreția renală medicamentoasă este integritatea funcțională a rinichilor de a elimina substanțele medicamentoase prin filtrare glomerulară sau secreție tubulară, ceea ce duce la acumularea lor sau a metaboliților lor potențial toxici a căror eliminare se face prin rinichi. Creșterea toxicității medicamentelor la bolnavii cu insuficiență renală poate fi datorată cîtorva cauze, dintre care mai importante sînt creșterea $t_{1/2}$ și diminuarea eficienței excreției. La acestea se adaugă modificări în metabolismul și sensibilitatea la medicament, cît și în caracteristicile legării de proteine. Acestea vor duce la riscul acumulării substanței medicamentoase și a metaboliților potențial toxici. Consecințe clinice periculoase pot fi întîlnite în cazul substanțelor medicamentoase excretate în principal prin rinichi și care nu se metabolizează, îndeosebi a celor cu un domeniu terapeutic îngust și în cazul celor care formează metaboliți toxici, care se elimină prin rinichi. Din această cauză se impune o ajustare a regimurilor de administrare a medicamentelor dependent de funcția renală, în vederea realizării unor nivele medicamentoase sanguine terapeutice și a diminuării pericolului nivelelor toxice medicamentoase (25—32).

Întrucît măsurarea concentrațiilor serice a substanțelor medicamentoase este dificil de efectuat, și cu atît mai puțin la pacienții uremici, s-au căutat relații între probele funcționale ale rinichiului, aplicabile sistematic în clinică, și eliminarea substanțelor medicamentoase. Procedeul cel mai des folosit

Scanned with OKEN Scanner

pentru ajustarea regimurilor de administrare în afecţiuni renale este bazat pe cleareance-ul creatininei endogene, Cl_{cr}, sau pe concentraţiile serice ale creatininei endogene, C_{cr}. Creatinina este un produs final al metabolismului muscular şi se elimină din organism în totalitate prin rinichi, prin filtrare glomerulară, atît la sănătoşi cît şi la cei cu afecţiuni renale. În ser, valorile normale ale creatininei sînt între 1—2 mg/100 ml. Întrucît producţia de creatinină este legată de masa musculară, clearance-ul creatininei este preferabil să se normalizeze faţă de suprafaţa corpului, 1,72 m², pentru a obţine măsurători comparabile între diferiţi indivizi. Cl_{cr} la indivizi sănătoşi este de aproximativ 100 ml/min — 120 ml/min. Cînd o substanţă medicamentoasă nu se metabolizează dar se elimină practic doar prin rinichi, efectul reducerii funcţiei renale asupra $t_{1/2}$ poate fi considerabil (fig. 7—13).

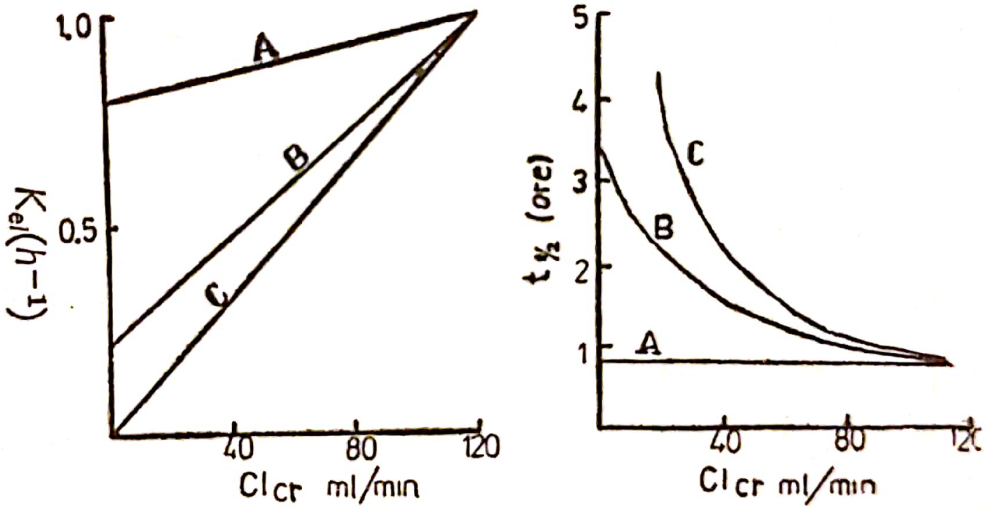


Fig. 7.13. Relaţia între clearance-ul creatininei şi constanta vitezei de eliminare şi timpul de înjumătăţire biologică al unei substanţe medicamentoase (2).

Reducerea funcţiei renale va influenţa puternic K_{el} şi $t_{1/2}$ la substanţa *C* care se elimină total prin rinichi, dar nu va influenţa practic aceşti prametri farmacocinetici la substanţa *A*, care este excretată ca metabolit. Dacă o substanţă medicamentoasă este excretată liberă pînă la 25% şi metaboliţii săi nu sînt toxici, riscul unei acumulări periculoase în caz de afecţiuni renale este minim. Dacă substanţa medicamentoasă se excretă liber prin rinichi într-o proporţie de 50% sau mai mult, sînt necesare precauţii şi o ajustare a regimului de dozare este binevenită. În cazul în care peste 80% din substanţa medicamentoasă se excretă renal ca atare, sînt necesare precauţii extreme pentru menţinerea siguranţei terapeutice la pacienţii uremici.

Scanned with OKEN Scanner

Concentrația medicamentoasă în platou, după o administrare repetată este dată de ecuația :

$$\bar{C} = \frac{F \cdot D}{V_d \cdot K_{el} \cdot \tau} \tag{412}$$

unde notațiile au semnificațiile discutate înainte

La indivizi cu afecțiune renală, relația devine :

$$\bar{C}_r = \frac{F_r \cdot D_r}{(V_d)_r \cdot (K_{el})_r (\tau)_r} \tag{413}$$

Pentru a obține nivele medicamentoase plasmatice în platou ca și la indivizii sănătoși, concentrațiile trebuie egalate :

$$\frac{FD}{V_d K_{el} \cdot \tau} = \frac{F_r \cdot D_r}{V_{d_r} K_{el_r} \tau_r} \tag{414}$$

Deoarece F și V_d sînt independente de gradul afecțiunii renale

$$\frac{D}{K_{el} \cdot \tau} = \frac{D_r}{K_{el_r} \cdot \tau_r} \tag{415}$$

Regimul de dozare în cazul unui bolnav cu insuficiență renală poate fi ajustat în două moduri : fie administrînd o doză mai mică, menținînd același interval de dozare, fie administrînd aceleași doze, dar la un interval mai mare.

Calcularea dozei în cazul menținerii aceluiași interval de dozare se face :

$$\frac{D}{K_{el}} = \frac{D_r}{K_{el_r}}; \quad D_r = \frac{K_{el_r}}{K_{el}} \cdot D \tag{416}$$

Schimbînd intervalul de dozare, dar menținînd dozele nemodificate se obține :

$$\tau_r = \frac{K_{el}}{K_{el_r}} \cdot \tau \tag{417}$$

Cu ajutorul ecuației (416) și (417) se poate ajusta deci fie doza, fie intervalul de dozare la bonavi cu insuficiență renală.

În cazul unei perfuzii intravenoase cu viteză constantă, se poate calcula doza după ecuația :

$$D_r^* = D^* = \frac{D/\tau}{K_{el}} = \frac{D_r/\tau}{K_{el_r}} \tag{418}$$

Scanned with OKEN Scanner

ceea ce înseamnă că bolnavul va primi doza de atac obișnuită, iar dozele de menținere vor fi reduse proporțional cu diminuarea constantei vitezei de eliminare. În cazul unei administrări repetate, de asemenea se menține nemodificată doza de atac:

$$D_r^* = D^*$$

iar calculul dozelor de menținere în cazul cel mai simplu vor fi:

$$D_r = \frac{D_r^*}{2}$$

$$\tau_r = (t_{1/2})_r = 0{,}693/K_{el_r} \tag{419}$$

adică doza de menținere va fi jumătatea dozei de atac, intervalul de dozare fiind egal cu timpul de înjumătățire biologică a substanței medicamentoase la subiectul în cauză. O problemă dificilă o reprezintă însă tocmai aprecierea valorii constantei vitezei de eliminare sau a timpului de înjumătățire biologică, în cazul pacientului uremic, deoarece aceasta se face pe baza datelor sanguine după o doză unică administrată subiectului, ceea ce durează, iar bolnavul necesită tratament imediat. Dacă însă eliminarea substanței medicamentoase se face în principal prin rinichi, există o relație liniară între constanta vitezei de eliminare și clearance-ul creatininei:

$$K_{el_r} = K_{el} \frac{(Cl_{cr})_r}{Cl_{cr}} \tag{420}$$

Spre exemplu, la un $(Cl_{cr})_r = 50$ ml/min, pentru o substanță medicamentoasă cu $K_{el} = 1{,}4\ h^{-1}$, $K_{el_r} = 1{,}4 \times \frac{50}{100} = 0{,}7\ h^{-1}$ ceea ce înseamnă că la acest pacient, jumătate din doză va da nivele sanguine normale sau, în cazul în care se menține doza ca și pentru un individ sănătos, trebuie dublat intervalul de administrare.

Pentru ajustarea terapiei de menținere, în insuficiența renală, se poate folosi relația între constanta vitezei de eliminare a substanței medicamentoase din organism (K_{el}), exprimată în procente pe oră, și clearance-ul creatininei (Cl_{cr}) (fig. 7—14) Matematic (16)

$$K_{el}\ \% = a + b \cdot Cl_{cr} \tag{421}$$

Scanned with OKEN Scanner

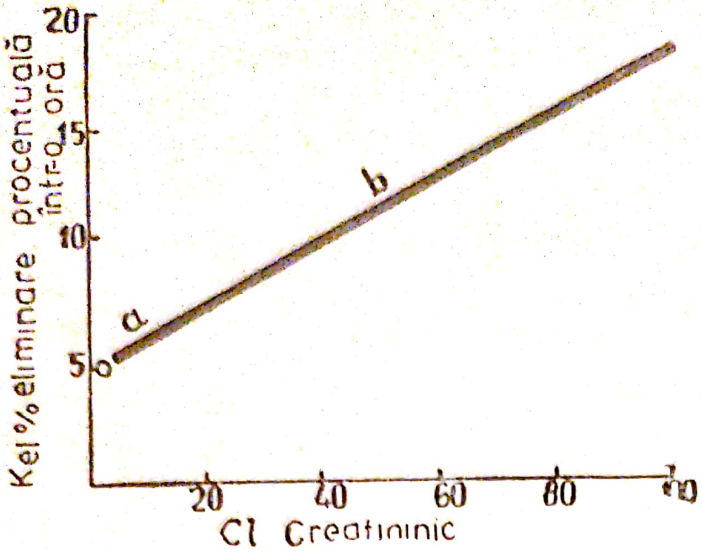


Fig. 7.14. Relația între constanta vitezei generale de eliminare și clearance-ul creatininei (21).

unde a este o constantă și reprezintă acea fracțiune din constanta vitezei de eliminare care este dată de pierderile de substanță medicamentoasă prin alte căi de eliminare decît cea renală (și este interceptul dreptei $K_{el}\%$ în funcție de Cl_{cr}); $b \cdot Cl_{cr}$ reprezintă fracțiunea constantei vitezei de eliminare care este dată de excreția renală a substanței medicamentoase (b este panta dreptei $K_{el}\%$ în funcție de Cl_{cr}).

În tabelul 7.11 sînt redate constantele vitezelor de eliminare și constantele a și b (ec. 421) pentru unele substanțe medicamentoase. Pentru ajustarea dozei la bolnavi cu insuficiență renală doza se calculează astfel: în cazul modelului mono și bicompartimentat:

$$\text{Doza pacientului} = \text{doza obișnuită} \cdot \frac{(K_{el}\%) \text{ a pacientului}}{(K_{el}\%) \text{ normală}} \quad (422)$$

K_{el} a pacientului se calculează cu ecuația 421, folosind și valoarea $Cl_{cr} \cdot K_{el}$ normală se determină cu ecuația 421, folosind $Cl_{cr} = 100$. Pentru a afla Cl_{cr} din valorile concentrațiilor creatininei serice, C_{cr}, se folosesc ecuațiile:

$$\text{Pentru femei: } Cl_{cr} = \text{antilog } (1{,}8883 - 1{,}20 \log C_{cr}) \quad (423)$$

$$\text{Pentru bărbați: } Cl_{cr} = \text{antilog } (2{,}0080 - 1{,}19 \log C_{cr}) \quad (424)$$

Presupunînd cazul unui bolnav de 70 kg. tratat cu gentamicină, la care Cl_{cr} este 10 ml/min, volumul de distribuție egal cu al lichidului extracelular (15 litri) și nivelul medicamentos dorit de 10 μg/ml, se va administra o doză de atac întocmai ca și la indivizii sănătoși:

$$V_d = \frac{D^x}{C}; \quad D^x = V_d \times C = 15 \text{ litri} \times 10 \text{ μg/ml} = 150 \text{ mg}$$

Scanned with OKEN Scanner

Tabel 7.11

Ajustarea regimurilor de administrare a substanţelor medicamentoase la pacienţi cu insuficienţă renală, pe baza clearance-ului creatininei serice (21)

Substanţa medicamentoasă	La pacient/$K_{\%} = a + b \cdot Cl_{cr}$ (% per oră)		$K\%$ normală (% per oră)	$t_{1/2}$ (ore) normal
	a	b		
α-Acetildigoxina	1	0,02	3	23
Ampicilina	11	0,59	70	1
Carbenicilina	6	0,54	60	1,2
Cefalexina	3	0,67	70	1,0
Cefaloridina	3	0,37	40	1,7
Cefalotina	6	1,34	140	0,5
Cloramfenicol	20	0,10	30	2,3
Clortetraciclina	8	0,04	12	5,8
Ciba 36278	3	0,67	70	1,0
Colistina	8	0,23	31	2,2
Digitoxina	0,3	0,001	0,4	173
Digoxina	0,8	0,009	1,7	41
Doxiciclina	3	0	3	23
Eritromicina	13	0,37	50	1,4
5-Fluorocitosina	0,7	0,243	25	2,8
Gentamicina	2	0,28	30	2,3
Isoniazid-inactivatori rapizi	34	0,19	53	1,3
Isoniazid-inactivatori lenţi	12	0,11	23	3,0
Canamicina	1	0,24	25	2,75
Lincomicina	6	0,09	15	4,6
Meticilina	17	1,23	140	0,5
Metildigoxina	0,7	0,009	1,6	43
Oxacilina	35	1,05	140	0,5
Penicilina G	3	1,37	140	0,5
Polimixina B	2	0,14	16	4,3
Rolitetraciclina	2	0,04	6	11,6
Streptomicina	1	0,26	27	2,6
Strofantina G	1,2	0,038	5	14
Strofantina K	1	0,03	4	17
Sulfadiazina	3	0,05	8	8,7
Sulfametoxazol	7	0	7	9,9
Sulfasomidina (copii)	1	0,14	15	4,6
Tetraciclina	0,8	0,072	8	8,7
Tiamfenicol	2	0,24	26	2,7
Trimetoprim	2	0,04	6	12
Vancomicina	0,3	0,117	12	5,8

Scanned with OKEN Scanner

sau 2,1 mg per kg. Doza de menținere se calculează conform celor menționate mai sus (27). Din tabelul 7.11 se scot valorile *a* și *b*, Cl_{cr} normal se ia egal cu 100 ml/min. Cu formula 421 se calculează, pentru gentamicină, $K_{el}\% = 2 + 0{,}28 \times$ $\times 100 = 30$. Într-un subiect sănătos, $K_{el}\% = 2 + 0{,}28 \times 10 =$ $= 4{,}8$. Deci doza de menținere în pacient este egală cu 70 (doza de menținere de 1 mg per kg pentru pacientul de 70 kg) înmulțit cu 4,8 (K_{el} a individului sănătos), și împărțită la 30 (K_{el} normală). $D = 70 \times \frac{4{,}8}{30} = 11$ mg. Deci 11 mg pot fi administrate la intervale de 8 ore.

$$t_{1/2} = \frac{69{,}3}{4{,}8} = 14{,}5 \text{ ore, folosind date din literatură.}$$

7.5.1. PROCEDEE SIMPLIFICATE DE CALCUL A SCHEMELOR DE ADMINISTRARE ÎN INSUFICIENȚA RENALĂ

În cazul antibioticelor aminoglicozidice s-au stabilit metode mai simple pentru calcularea modului de administrare, utilizînd timpul lor de înjumătățire biologică (33). Aceste antibiotice se excretă de obicei nemodificat în urină și suferă foarte mică transformare metabolică. Ca urmare este posibilă efectuarea unei legături între viteza de filtrare glomerulară și creatinina serică, și timpul de înjumătățire biologică, în sensul că o micșorare cu 50% a funcției renale, determină o dublare a $t_{1/2}$. Vom face calculele pe baza ecuației 420 considerînd creatinina serică normală de 1 mg%. În cazul *canamicinei* $t_{1/2}$ (4 ore) este, numeric, de trei ori mai mare decît creatinina serică. Intervalul normal de administrare este 12 ore, deci egal cu 3 $t_{1/2}$. Nivelul seric terapeutic este între 10 și 30 μg/ml, iar doza de atac de 7 mg pe kg greutate corporală, asigură o concetrație maximă în acest domeniu. Deoarece $t_{1/2}$ este egal cu de trei ori creatinină serică, iar dozele se administrează tot la trei $t_{1/2}$, intervalul de dozare în insuficiență renală este de nouă ori creatinină serică. Deci pentru un adult de 70 kg, avînd creatinină serică 3, se vor administra $7 \times 70 = 490$ mg tot la 27 ore (3×9). Deoarece 50% din doză se elimină prin filtrare glomerulară, 3,5 mg kg greutate corporală se vor administra pentru a înlocui doza pierdută.

La *gentamicină* $t_{1/2}$ este de patru ori creatinina serică. Intervalul de administrare este tot la 2 $t_{1/2}$. Intervalul de administrare în insuficiența renală va fi de 8 ori valoarea creatininei serice. Nivelul terapeutic este între 4 și 10 μg/ml, iar doza de

Scanned with OKEN Scanner

sau 2,1 mg per kg. Doza de menținere se calculează conform celor menționate mai sus (27). Din tabelul 7.11 se scot valorile *a* și *b*, Cl_{cr} normal se ia egal cu 100 ml/min. Cu formula 421 se calculează, pentru gentamicină, $K_{el}\% = 2 + 0{,}28 \times$ $\times 100 = 30$. Într-un subiect sănătos, $K_{el}\% = 2 + 0{,}28 \times 10 =$ $= 4{,}8$. Deci doza de menținere în pacient este egală cu 70 (doza de menținere de 1 mg per kg pentru pacientul de 70 kg) înmulțit cu 4,8 (K_{el} a individului sănătos), și împărțită la 30 (K_{el} normală). $D = 70 \times \frac{4{,}8}{30} = 11$ mg. Deci 11 mg pot fi administrate la intervale de 8 ore.

$t_{1/2} = \frac{69{,}3}{4{,}8} = 14{,}5$ ore, folosind date din literatură.

7.5.1. PROCEDEE SIMPLIFICATE DE CALCUL A SCHEMELOR DE ADMINISTRARE ÎN INSUFICIENȚA RENALĂ

În cazul antibioticelor aminoglicozidice s-au stabilit metode mai simple pentru calcularea modului de administrare, utilizînd timpul lor de înjumătățire biologică (33). Aceste antibiotice se excretă de obicei nemodificat în urină și suferă foarte mică transformare metabolică. Ca urmare este posibilă efectuarea unei legături între viteza de filtrare glomerulară și creatinina serică, și timpul de înjumătățire biologică, în sensul că o micșorare cu 50% a funcției renale, determină o dublare a $t_{1/2}$. Vom face calculele pe baza ecuației 420 considerînd creatinina serică normală de 1 mg%. În cazul *canamicinei* $t_{1/2}$ (4 ore) este, numeric, de trei ori mai mare decît creatinina serică. Intervalul normal de administrare este 12 ore, deci egal cu 3 $t_{1/2}$. Nivelul seric terapeutic este între 10 și 30 μg/ml, iar doza de atac de 7 mg pe kg greutate corporală, asigură o concetrație maximă în acest domeniu. Deoarece $t_{1/2}$ este egal cu de trei ori creatinină serică, iar dozele se administrează tot la trei $t_{1/2}$, intervalul de dozare în insuficiență renală este de nouă ori creatinină serică. Deci pentru un adult de 70 kg, avînd creatinină serică 3, se vor administra $7 \times 70 = 490$ mg tot la 27 ore (3×9). Deoarece 50% din doză se elimină prin filtrare glomerulară, 3,5 mg kg greutate corporală se vor administra pentru a înlocui doza pierdută.

La *gentamicină* $t_{1/2}$ este de patru ori creatinina serică. Intervalul de administrare este tot la 2 $t_{1/2}$. Intervalul de administrare în insuficiența renală va fi de 8 ori valoarea creatininei serice. Nivelul terapeutic este între 4 și 10 μg/ml, iar doza de

Scanned with OKEN Scanner

atac de 2—3 mg/kg determină o concentrația serică utilă în acest domeniu. Pentru un adult de 70 kg, cu $C_{cr} = 3$ se vor administra $2 \times 70 = 140$ mg la fiecare $3 \times 8 = 24$ ore. Întrucît 75% din doză se elimină, 1 mg/kg greutatea corporală va trebui adăugat suplimentar pentru o eliminare medie.

La bolnavi în stare gravă, gentamicina se administrează în perfuzie intravenoasă. Viteza de perfuzare în mg/min este egală cu de 10 ori nivelul seric dorit împărțit cu $t_{1/2}$ în minute.

În cazul *digoxinei*, la subiecți cu funcție renală normală, $t_{1/2}$ este 1,6 zile (34). Deci într-un interval de dozare de 24 ore, 35% din cantitatea de digoxină din organism se elimină. La pacienți anurici, cu $t_{1/2} = 4{,}4$ zile, doar 14% se elimină într-o zi, probabil prin metabolism extrarenal. Dacă se cunoaște cantitatea din depozitele organismului (V_d), doza de menținere zilnică va fi 14% din cantitatea din depozitele organismului sau doza de atac, plus un procent pentru înlocuirea pierderilor prin eliminare urinară. Eliminarea renală zilnică este proporțională cu Cl_{cr}. Deoarece 20% din digoxina din depozitele organismului se elimină renal la un $Cl_{cr} = 100$ ml/min, aproximativ 10% se va elimina dacă $Cl_{cr} = 50$ ml/min, 5% dacă Cl_{cr} este 25 ml/min etc. Acest procent, plus 14% eliminare nerenală, va da doza de menținere. Dacă digoxina din organism nu se cunoaște, se poate evalua din nivelul seric și V_d care este 7,3 litri per kg:

$$7{,}3 \times \text{greutatea în kg} = \frac{\text{depozite ale organismului}}{\text{nivelul seric}}.$$

Digitoxina se elimină în principal pe căi extrarenale. Deci insuficiența renală are un efect minim asupra cineticii sale. La pacienți cu funcție renală normală $t_{1/2} = 6$ zile, pierderea zilnică este de 11%. La un pacient anuric cu $t_{1/2} = 8{,}5$ zile, pierderile zilnice sînt de 8%. Acest procent e dat de conversia sa în digoxină la nivelul ficatului. Deci schema de dozare a digitoxinei în insuficiență renală, nu diferă mult de terapia obișnuită. Doza de menținere în insuficiență renală exprimată ca procent din doza uzuală este 63% pentru pacienți anurici, 79% dacă $Cl_{cr} = 50$ ml/min și 86% dacă $Cl_{cr} = 75$ ml/min.

În tabelul 7.12 sînt redați cîțiva parametri farmacocinetici care leagă $t_{1/2}$ de teste ale funcției renale, stabilite de diferiți autori.

Într-o situație *în care cinetica de eliminare a unei substanțe, în caz de insuficiență renală, este necunoscută*, se poate folosi un *grafic* pentru calcularea nivelului de eliminare individual, cunoscînd fracțiunea f de substanță nemodificată din doza

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 7.12

Parametrii farmacocinetici ai unor substanțe medicamentoase legați de teste ale funcției renale

Substanța medicamentoasă	Ecuația	Bibliografie
Digoxina	$K_{el_r} = 0{,}00593 + 0{,}00013\ Cl_{cr}$	(30)
Gentamicina	$K_{el_r} = 0{,}00249\ Cl_{cr}$	(35)
	$t_{1/2} = 3{,}36 \cdot C_{cr}^{1{,}1}$	(35)
	$t_{1/2} = 0{,}23 \cdot \mathrm{AUS}^{1{,}07}$	(35)
	$t_{1/2} = \dfrac{0{,}693 \cdot \overline{C}}{a \cdot K_0}$	(31)
	$(t_{1/2})_r = 1 - F + F[(C_{cr})_r / C_{cr}]$	(36)
	$D_r = \dfrac{t_{1/2}}{(t_{1/2})_r} \cdot D\left(\text{cînd } \begin{matrix}\tau = \tau_r \\ \overline{C} = \overline{C}_r\end{matrix}\right)$	(36)
	$\tau_r = \dfrac{(t_{1/2})_r}{t_{1/2}} \cdot \tau\left(\text{cînd } \begin{matrix}D = D_r \\ \overline{C} = \overline{C}_r\end{matrix}\right)$	(36)
Canamicină	$t_{1/2} = \dfrac{3{,}6 \cdot GC \cdot (\mathrm{kg})}{C_r}$	(35)
	$\tau = 9 \times C_{cr}$	(37)
	$t_{1/2} = 3 \times C_{cr}$	(38)
	$t_{1/2} = 3{,}1\ (AUS) + 0{,}2$	(35)

K_{el_r} = constanta eliminării renale la uremici
$t_{1/2}$ = timp de înjumătățire biologică la uremici
C_{cr} = concentrația serică a creatininei (mg%)
Cl_{cr} = clearance-ul creatininei (ml/min)
AUS = azot ureic în sînge (mg%)
GC = greutate corporală
F = Fracțiunea substanței medicamentoase eliminate renal
C = concentrația plasmatică în platou
a = constantă de proporționalitate ($K_{el} = a \cdot Cl_{cr}$)
K_0 = constanta producerii creatininei endogene (0,82—1,06 mg/min).

absorbită, excretată renal (fig. 7.15). Fracțiunea din doză eliminată pe o cale extrarenală este $Q = 1 - f$. Aceasta se notează în ordonată, unind acest punct printr-o dreaptă, cu col-

Scanned with OKEN Scanner

ţul superior din dreapta figurii 7.15. Ordonata punctului acestei drepte cu valoarea Cl_{cr} (abscisa de jos) sau a C_{cr} (abscisa de sus) reprezintă nivelul eliminării individuale $Q = K_{el_r}/K_{el}$ propriu pacientului, deci constanta de eliminare individuală raportată la constanta vitezei de eliminare normală. Astfel, se poate stabili doza de întreţinere D şi intervalul de administrare, cu ecuaţiile:

$$D_r = D \cdot Q \quad \text{şi} \quad \tau_r = \tau/Q$$

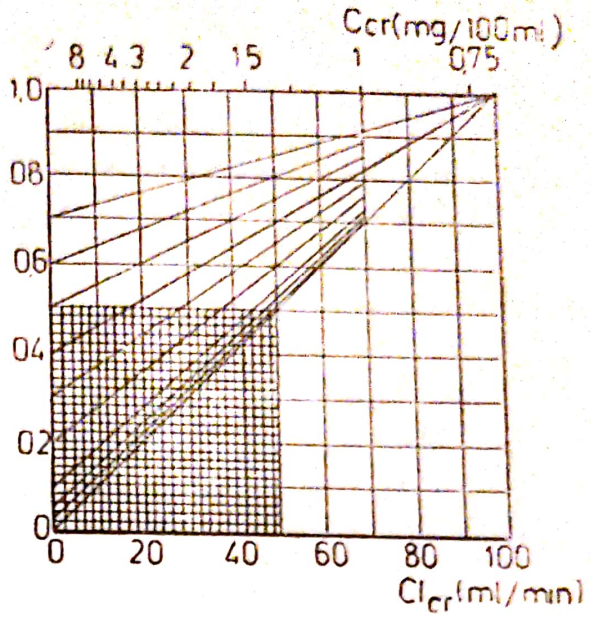


Fig. 7.15. Grafic pentru stabilirea la bolnavi cu insuficienţă renală, a raportului posologic individual, Q, a substanţelor medicamentoase pentru care nu se cunoaşte cinetica de eliminare, faţă de subiecţi cu funcţia renală normală (28).

În cazul *digoxinei*, o ajustare a regimului de administrare în insuficienţă renală se poate face cu ajutorul unei nomograme (fig. 7.16) (34), destinată realizării nivelului seric al digoxinei (1,4 ng/ml) în condiţiile unui risc al aritmiei rezonabil pentru urgenţa clinică (10%).

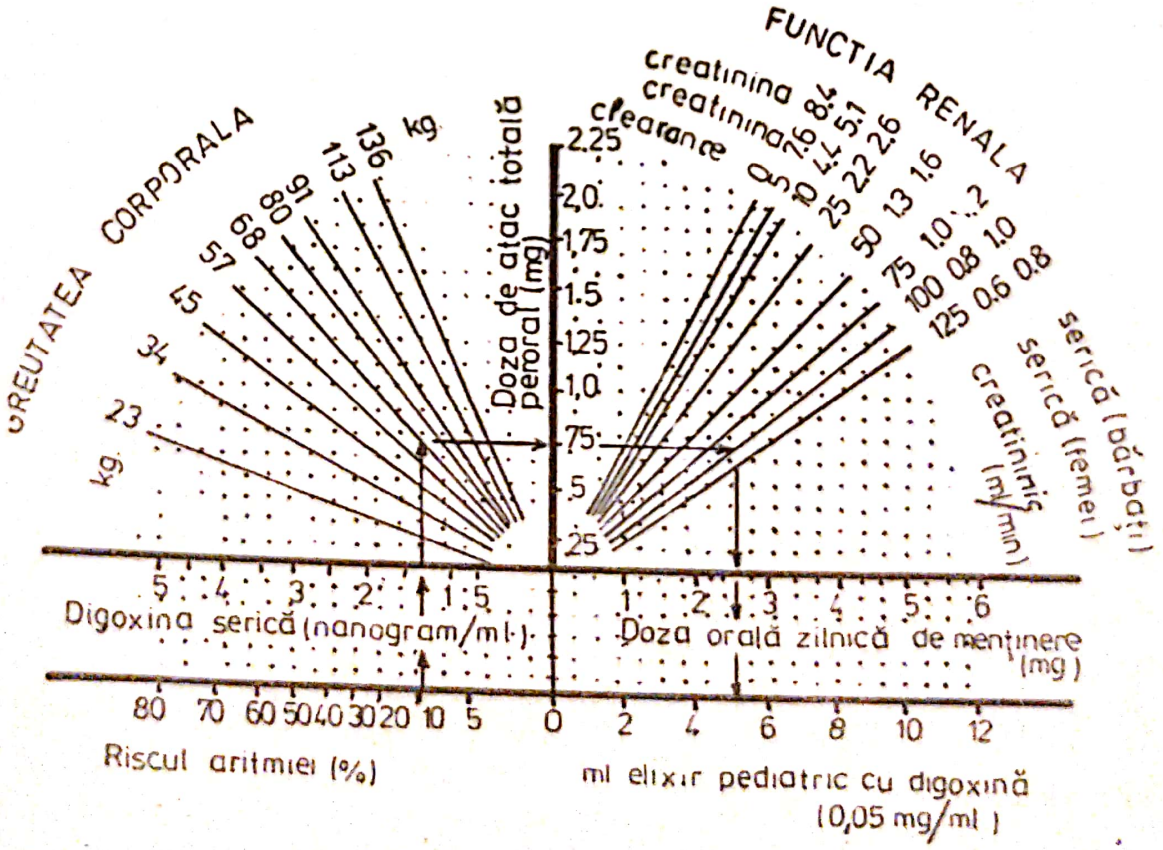


Fig. 7.16. Nomogramă pentru stabilirea regimului de administrare a digoxinei (după R. W. Jelliffe şi G. Brooker (cit. 39).

Scanned with OKEN Scanner

Săgeţile arată schema de dozare pentru un pacient de 68 kg, cu K^+ seric de 4 mEq/l, clearance creatininic de 100 ml/min, şi un risc de 10% aritmie.

1. Se localizează riscul aritmiei (stînga jos, punctul de plecare al săgeţii).

2. Se ridică o dreaptă pînă la intersecţia cu *linia digoxinei serice* (de dorit 1,4 ng/ml, sau 2/3 din aceasta, dacă K^+ este 3 mEq/l).

3. Se continuă verticala pînă la *linia greutăţii corporale*, apoi se duce o dreaptă spre *doza de atac* (scala verticală din centru), care este aici de 0,75 mg. Aceasta se administrează divizată în 3 părţi, la 6 ore interval.

4. Se continuă dreapta pînă la *linia funcţiei renale* (Cl_{cr}, $C_{♂}$, sau $C_{♀}$), apoi se coboară la *linia dozei de menţinere* orale zilnice, care aici este 0,26 mg/zi (dreapta, jos), sau 5,2 ml Elixir pediatric cu digoxină (USPXVIII) sau comprimate.

5. Se ia o probă de sînge şi se determină digoxina serică, la 6 ore după a 4-a doză de menţinere. Aproximativ 80% din pacienţi ating nivelul de 1 ng/ml.

6. Se controlează funcţia renală. În caz de schimbare, se ajustează doza de menţinere cu noua funcţie renală după indicaţiile de la punctul 4.

Obs.: în cazul administrării medicamentului pe cale parenterală, se reduc dozele orale la 85% din valoarea lor (se presupune o absorbţie de 85% dintr-o doză administrată oral).

Adeseori bolnavii uremici sînt trataţi prin hemodializă, folosind rinichiul artificial. În acest fel este influenţat $t_{1/2}$ al substanţei medicamentoase la uremici. Carbenicilina, de exemplu, are $t_{1/2}$ 2 ore la pacienţi normali. În insuficienţă renală, $t_{1/2}$ creşte la 18—26 ore. La pacienţi sub hemodializă, $t_{1/2}$ scade la 6—7 ore. În general, dializa creşte viteza de eliminare a substanţei medicamentoase la pacienţi uremici, exceptînd substanţele medicamentoase puternic legate de proteine, care necesită o atenţie deosebită în stabilirea regimului de dozare.

Pentru substanţele medicamentoase la care s-a stabilit o micşorare a excreţiei, în cazuri de insuficienţă renală, este posibilă utilizarea unei *nomograme alcătuită pe principii farmacocinetice* în vederea modificării regimurilor de administrare (fig. 7.17) (14).

În acest scop este necesară cunoaşterea regimului obişnuit de administrare, funcţia renală ca o fracţie din cea normală,

Scanned with OKEN Scanner

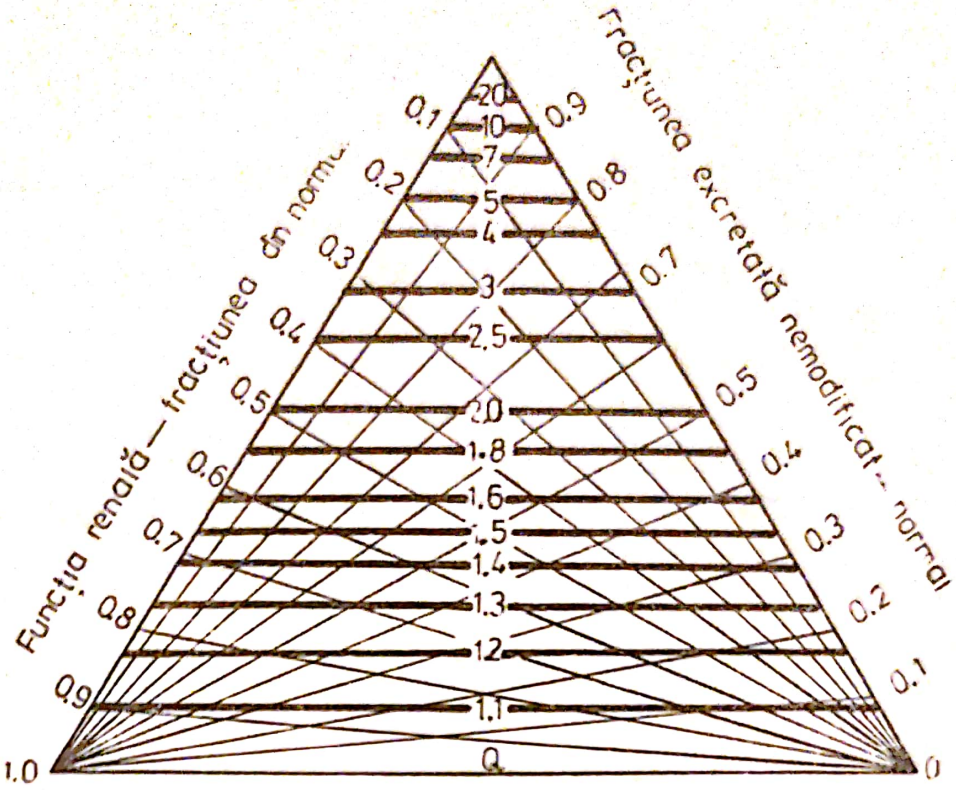


Fig. 7.17. Nomogramă pentru modificarea regimurilor de administrare a dozelor la bolnavi cu insuficienţă renală cronică (14).

şi fracţiunea de substanţă medicamentoasă eliminată nemodificat prin excreţie renală, în absenţa unei disfuncţii hepatice sau renale.

În cazul *canamicinei*, de exemplu, care se elimină complet prin excreţie (fracţiunea dozei excretate nemodificat este 1,0), regimul de administrare la un adult cu funcţia renală normală este de 7 mg/kg intramuscular, tot la 12 ore. Dacă pacientul are 72 kg şi un clearance al creatininei endogene de 30 ml/min/1,73 m², atunci se stabileşte că: 1) regimul de administrare obişnuit este 7 mg/kg × 72 kg = 500 mg, care se administrează intramuscular tot la 12 ore; 2) funcţia renală se consideră normală cea cu 120 ml/min/1,73 m²; deci $\frac{30 \text{ ml/min}}{120 \text{ ml/min}} =$ =0,25 la pacientul în cauză; 3) fracţiunea excretată nemodificat = 1,0. Pentru a determina regimul de administrare la acest pacient, se unesc pe grafic liniile care duc de la funcţia renală 0,25 şi fracţiunea excretată nemodificat 1,0 obţinînd pe scala de citire pentru *Q*, valoarea 4. Aceasta indică o creştere de 4 ori a timpului de înjumătăţire biologică a substanţei medicamentoase în organism. Regimul de administrare modificat va fi stabilit în unul din următoarele moduri:

Scanned with OKEN Scanner

1. Creșterea intervalului de administrare de 4 ori, regimul de administrare: 500 mg tot la 48 ore.

2. Reducerea dozei de menținere de 4 ori, regimul de administrare: 500 mg inițial, apoi cîte 125 mg tot la 12 ore.

3. O creștere a intervalului de administrare și o reducere a dozei de menținere, încît modul administrării să scadă printr-un factor egal cu 4, regimul de administrare: 500 mg inițial, apoi 250 mg tot la 24 ore.

În cazul clorhidratului de *procainamidă*, agent antiaritmic, care se excretă nemodificat 40—50% din doza parenterală, se recomandă o doză zilnică medie de 50 mg/kg, împărțită în fracțiuni ce se administrează tot la 3 ore. La un pacient de 50 kg, regimul de administrare normal va fi:

50 mg/kg × 50 kg = 2,5 g/zi în 8 doze fracționate sau 313 mg tot la 3 ore.

Dacă pacientul are o insuficiență renală, funcția renală fiind de numai 15% din cea normală (funcția renală = 0,15), știind că fracțiunea excretată nemodificat este 0,45, regimul de administrare modificat în acest caz se va stabili cu ajutorul nomogramei. Punctul pe nomogramă, care corespunde funcției renale 0,15 și fracțiunii excretate nemodificat de 0,45, este 1,65. (Se unește punctul reprezentînd 0,15 de pe latura stîngă a graficului cu colțul din dreapta jos, și punctul reprezentînd 0,45 pe latura dreaptă a graficului, cu colțul din stînga de jos; intersecția acestor drepte va da un punct de la care se duce o dreaptă orizontală pînă la scala *Q*, obținînd valoarea 1,65.)

Deci regimul de administrare obișnuit se va modifica cu acest factor. Deoarece regimul obișnuit este 313 mg la 3 ore, sau 103 mg/oră, noul regim de administrare va fi 63 mg/oră. Se poate administra o doză de 250 mg tot la 4 ore, dependent de forma farmaceutică disponibilă.

Digoxina se elimină nemodificată, 60—70%, prin rinichi. În cazul unui pacient care a primit 0,25 mg o dată pe zi, timp de un an, s-au observat semne de toxicitate. Funcția renală s-a stabilit că este 20% față de cea normală. Folosind nomograma, plecînd de la punctele ce reprezintă funcția renală 0,20 și fracțiunea excretată nemofidicată de 0,65 se obține valoarea $Q = 2,15$. Deci cantitatea de 0,25 mg/zi trebuie micșorată prin factorul 2,15. Pacientul va primi 0,125 mg o dată pe zi, urmărind funcția renală în continuare. Această nomogramă poate fi utilă și pentru substanțele medicamentoase *pentru care lipsesc cercetări farmacocinetice definitive în insuficiența renală.*

Scanned with OKEN Scanner

7.6. STABILIREA SCHEMELOR DE ADMINISTRARE LA VÎRSTNICI ȘI COPII

PRINCIPII FARMACODINAMICE ȘI FARMACOCINETICE ALE TERAPIEI MEDICAMENTOASE LA VÎRSTNICI

Pacienții vîrstnici răspund diferit față de adulții mai tineri după administrarea acelorași medicamente, ceea ce trebuie să ducă la luarea unor precauții în cazul prescrierii unui regim terapeutic la vîrstnici. Creșterea în vîrstă este însoțită de schimbări funcționale în multe din sistemele care controlează metabolizarea substanțelor medicamentoase și răspunsul biologic (40, 41).

Absorbția unor substanțe medicamentoase este redusă sau întîrziată la bătrîni; acest fapt s-ar explica prin descreșterea secreției acide, cu o scădere în consecință a solubilității substanțelor medicamentoase; reducerea fluxului sanguin mezenteric; reducerea mărimii suprafeței de absorbție și o insuficiență a sistemelor enzimatice răspunzătoare de transportul prin epiteliul membranei intestinale. Disponibilitatea și distribuția substanței medicamentoase după ce ajunge în circulația sistemică este influențată de gradul legării de proteinele plasmatice, caracteristicile circulației sistemice și a microcirculației, capacitatea substanțelor de a traversa diferite membrane și afinitatea și capacitatea de legare a diferitelor țesuturi. La bătrîni, o descreștere a albuminei plasmatice va determina o reducere a cantității de substanță medicamentoasă legată. Mofidicările circulatorii și a permeabilității membranei celulare pot determina schimbări în activitatea substanțelor medicamentoase. Scăderea masei corpului, înlocuirea unor țesuturi funcționale Prin grăsimi, face ca distribuția substanțelor medicamentoase să se modifice, iar substanțele solubile în lipide să fie depozitate pentru o perioadă mai mare.

Vîrsta tinde să reducă viteza metabolizării enzimatice și să întîrzie clearance-ul substanțelor medicamentoase și excreția prin rinichi.

Reducerea filtrării glomerulare și a capacității de excreție a tubilor renali, ca și reducerea capacității de metabolizare, îndeosebi cu ajutorul enzimelor microzomale din ficat, reprezintă cauza principală a întîrzierii eliminării substanței medicamentoase și a metabolizării lor în organism.

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 7.13

Valorile medii ale $t_{1/2}$ ale antipirinei şi fenilbutazonei la subiecţi vîrstnici şi un grup martor (42)

Medicamentul administrat	Grupul martor (ore)	Grupul de bătrîni (ore)
Antipirina	12,0±3,5 (34♂, 27♀)	17,4±6,8 (4♂, 15♀)
Fenilbutazona	81,2±19,4 (10♂, 7♀)	104,6±49,7 (6♂, 13♀)

În fine, au loc modificări chiar la nivelul biofazei: schimbări în numărul receptorilor şi concentraţia substratului; variaţii în structura şi integritatea ţesutului de răspuns şi modificări în capacitatea homeostatică a sistemului, care la tineri diminuă acţiunile secundare ale substanţei medicamentoase. Un studiu asupra timpului de înjumătăţire biologică a antipirinei şi fenilbutazonei arată o creştere a $t_{1/2}$ la subiecţii vîrstnici, ca urmare a scăderii metabolismului (42). (tabelul 7.13).

Digoxina poate produce efecte toxice la bătrîni într-o măsură mai mare decît la tineri; $t_{1/2}$ la bătrîni s-a constatat a fi mai mare datorită unui clearance mult mai scăzut al substanţei medicamentoase (43). (tabelul 7.14).

Tabelul 7.14

Excreţia digoxinei la subiecţi tineri şi vîrstnici (43)

Grupul	Nr.	Vîrstă (ani)	Clearance-ul digoxinei ml/min/1,73m²	$t_{1/2}$ sanguin (ore)
Tineri	9	27±4	83±17	51
Bătrîni	5	77±4	53±9	73

Excreţia renală defectuoasă la bătrîni s-a observat şi în cazul penicilinei (44). (tabelul 7.15).

Aceste date, deşi foarte sumare, impun prudenţă în administrarea medicamentelor la bătrîni şi mai ales o atentă urmărire a concentraţiei substanţelor medicamentoase în organism

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 7.15

Excreţia penicilinei la vîrstnici (44)

	Bărbaţi		Femei	
	<50	>70	<30	<65
Numărul de pacienţi	9	18	7	8
Clearance-ul creatininei (ml/min)	93,2	40,3	112,0	61,4
$t_{1/2}$ penicilină (min)	23,7	55,5	20,7	39,1

în cazul unor regimuri multiple de administrare, spre a putea efectua ajustările necesare, la nevoie evitînd efecte secundare sau toxice. În general la vîrstnici, între 60—80 ani, dozele maxime se vor calcula prin înmulţirea dozelor maxime pentru adulţi cu factorul 0,8: doza (60—80 ani) = 0,8 · doza adultului. Pentru bătrîni între 80—90 ani, doza = 0,7 · doza adultului.

FARMACOCINETICA LA COPII

Farmacocinetica substanţelor medicamentoase la copii este în strînsă dependenţă de maturitatea organelor copilului, activitatea enzimatică şi mecanismele de detoxifiere, reactivitatea organismului (45, 46). Aşa cum se consideră în general, un copil nu este doar un adult de mărime mai mică. Există diferenţe fiziologice normale — ca ritmul cardiac, viteza respiratorie, mai mari decît la adult. Imaturitatea ficatului, rinichiului, a altor organe pot explica detoxifierea şi excreţia inadecvată a substanţei medicamentoase. În general metabolismul, atît în faza I (oxidare, reducere, hidroliză) cît şi în faza II (reacţii de sinteză, conjugarea) este deficitar.

Glomerulii şi tubii renali sînt imaturi. Filtrarea glomerulară este, la copiii pînă la 2 ani, 30—50% din valoarea adultului. Datele excreţiei creatininei indică o reducere de 3—4 ori la nou-născut, fiind şi mai mare la prematuri, în comparaţie cu adulţii.

Capacitatea rinichilor de a concentra urina la nou-născut este cam 50% din cea a adultului, dar creşte repede în primele 2 luni de viaţă, pînă la capacitatea adultului.

Copiii nou-născuţi au o concentraţie redusă în proteine plasmatice. Apa organismului este 75—80% la naştere şi scade la 55—60% la maturitate.

Scanned with OKEN Scanner

Aceste date explică unele particularități ale farmacocineticii la copii, în special în legătură cu $t_{1/2}$.

În principiu, se poate spune că multe substanțe medicamentoase se elimină mult mai încet la nou-născut decît la copil (pînă la 2 ani). De asemenea, la preșcolari pînă la adolescenți, diferențele în răspunsul fiziologic normal, comparativ cu adultul, impun atenție la medicație.

Viteza de eliminare micșorată are consecințe în regimul dozelor multiple. Din păcate nu se poate generaliza o schemă de administrare a dozelor mai ales între nou-născuți și copii, datorită variațiilor individuale foarte mari și a vitezelor diferite de maturație a diferitelor organe (în primele zile mai rapidă decît mai tîrziu).

De aceea, există 2 căi pentru o medicație fără risc la nou-născuți: fie determinarea parametrilor farmacocinetici și calcularea regimului de administrare a dozelor în funcție de ei, fie utilizarea unor substanțe medicamentoase, cu un domeniu terapeutic larg.

Dificultatea calculării regimului de administrare a dozelor la copii mici e ilustrată în fig. 7.18, în cazul cloramfenicolului. Cloramfenicolul, care are un domeniu terapeutic îngust, în curba a, este redat în comportament normal, cu $t_{1/2}$ 4 ore. Curba b arată aceeași doză, la aceeași persoană, cu $t_{1/2}$ 24 ore, așa cum se întîmplă la noi-născuți: concentrația aproape de nivelul toxic. În cazul unei deshidratări, V_d scade, nivelul concentrației cloramfenicolului va depăși limita maximă (C), putînd duce la „sindromul gri" cu sfîrșit letal.

În ceea ce privește volumul de distribuție, volumul virtual în care substanța medicamentoasă e distribuită omogen, creșterea sa duce la diminuarea concentrației și invers. El cuprinde de regulă spațiul extracelular. La nou-născuți, acesta

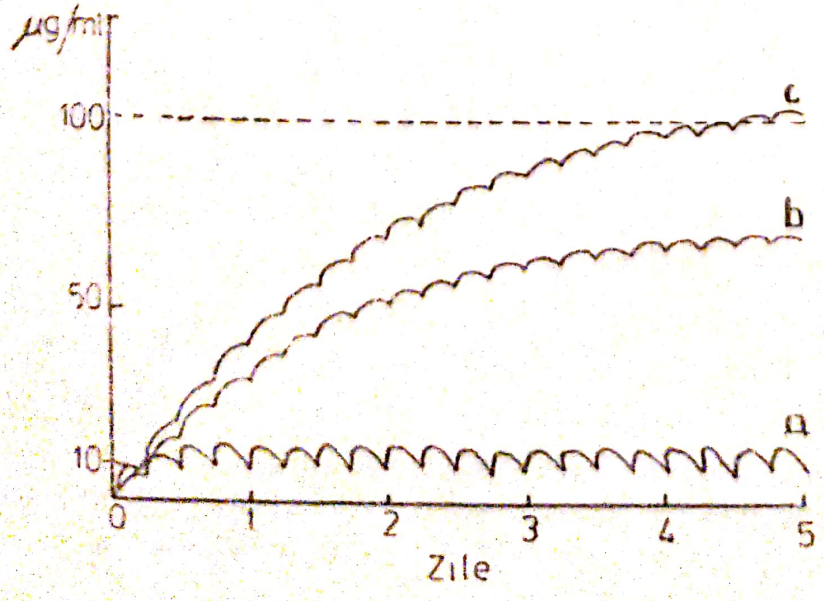


Fig. 7.18. Concentrația cloramfenicolului în sînge după administrare repetată (45). a) eliminare normală ($t_{1/2}$ = 4 ore) la doze de 12,5 mg/kg de 4 ori în 24 ore; b) cînd $t_{1/2}$ = 24 ore, cum e cazul la nou-născuți; c) ca și în cazul b) dar cu deshidratare; linia punctată = nivel toxic.

Scanned with OKEN Scanner

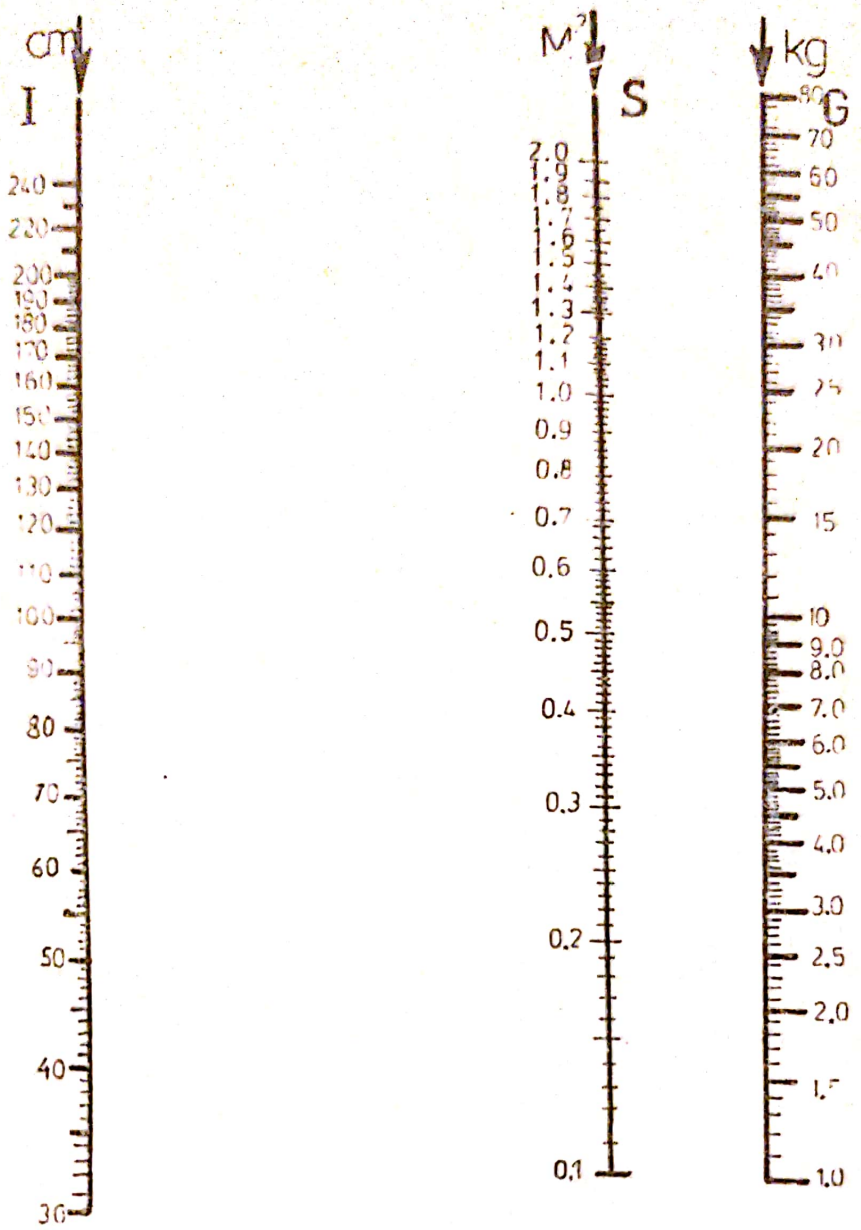


Fig. 7.19. Nomogramă pentru calculul suprafeţei corporale în funcţie de greutate şi înălţime (48).

este 40% din greutatea corpului, în timp ce la adult e 15—20%. Deci pentru a obţine concentraţii egale, doza ar trebui să fie de două ori mai mare la nou-născut, decît la adult. Aceste diferenţe ale V_d durează în primul an de viaţă.

În afara diferenţelor între valorile parametrilor farmacocinetici la nou-născut şi copil, există şi mari variaţii interindividuale. De aceea e dificil să se folosească scheme sau tabele în instaurarea unei terapii eficiente, în locul determinării concentraţiilor substanţei medicamentoase. Concluzia ar fi să se administreze substanţe cu domeniu terapeutic larg. Menţionăm însă unul din cele mai frecvente erori în terapia infantilă este de a da doze prea mici de medicament, datorită unor precauţii excesive, ceea ce duce la ineficienţă terapeutică, poate cel mai

Scanned with OKEN Scanner

obișnuit efect nedorit în terapia infantilă. Deși pînă azi nu s-au stabilit încă metode corecte de estimare a administrării substanțelor medicamentoase la copii, există cîteva procedee cu oarecare răspîndire. În calculul dozelor se folosesc ca parametri spațiul extracelular, masa celulară și suprafața corpului.

În tabelul 7.16 se redau unele doze pentru copii la cîteva substanțe medicamentoase foarte frecvent utilizate (47).

Tabelul 7.16

Regimul de administrare orală a unor medicamente pentru uz pediatric (47)

Adrenergice		
Clorh. efedrină	3 mg/kg/24 ore 100 mg/m²/24 ore	în 4—6 doze divizate
Clorh. fenilefrină	1 mg/kg/24 ore 30 mg/m²/24 ore	în 6 doze divizate
Analgezice, antipiretice		
Acetaminofen	0,7 g/m²/24 ore; <1 an: 60 mg 1—3 ani: 60—120 mg 3—6 ani: 120 mg 6—12 ani: 240 mg	în doze, la 4—6 ore se pot repeta la 4—6 ore
Acid acetilsalicilic	65 mg/kg/24 ore 1,5 g/m²/24 ore	în 4—6 doze divizate
Antihistaminice		
Maleat de bromfeniramină	0,5 mg/kg/24 ore 15 mg/m²/24 ore	3—4 doze divizate
Maleat de clorfeniramină	0,35 mg/kg/24 ore 10 mg/m²/24 ore	în 4 doze divizate
Clorh. ciclizină	3 mg/kg/24 ore 100 mg/m²/24 ore	în 3 doze divizate
Dimenhidrinat	5 mg/kg/24 ore 150 mg/m²/24 ore	în 4 doze divizate nu mai mult de 300 mg/24 ore
Clorh. metapirilen	5 mg/kg/24 ore 150 mg/m²/24 ore	în 5 doze divizate, nu mai mult de 300 mg/24 ore
Antitusive		
Citrat de carbetapentan	2—4 ani pînă la 15 mg/24 ore 4—12 ani pînă la 30 mg/24 ore 12 ani pînă la 45—120 mg/24 ore	în 3 doze divizate
Bromhidrat de dextrometorfan	1 mg/kg/24 ore 60 mg/m²/24 ore	în 3—4 doze divizate
Bronhodilatatoare		
Clorh. efedrină	vezi adrenergice	
Agenți de blocare colinergici		
Br. metscopolamină	0,2 mg/kg/24 ore 6 mg/m²/24 ore	în 4 doze divizate

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul nr. 7.16 (continuare

BrH. scopolamină	0,006 mg/kg 0,20 mg/m²	doză unică
Sulfat atropină	0,01 mg/kg/doză 0,3 mg/m²/doza	max. 0,4 mg; se poate repeta la fiecare 4–6 ore
Necesar de fier		
Fier elementar:		
profilactic:	1 mg/kg/24 ore	1 — mai multe doze în 3 doze divizate
terapeutic:	6 mg/kg/24 ore	
Laxative		
Bisacodil	0,3 mg/kg/doză 8 mg/m²/doză	
Citrat Mg.	4 ml/kg/doză 120 ml/m² doză	
Fenolftaleină:	1 mg/kg/doză 30 mg/m²/doză	
Senna: pulbere	40 mg/kg/doză 1,2 g/m²/doză	
Emetice		
Sirop Ipeca	>1 an: 15 ml, cu apă. Se repetă după 20 min. dacă e necesar; nu se repetă mai mult de odată	

Obs.: pentru preparatele medicamentoase conţinînd amestecuri de substanţe medicamentoase, doza pentru fiecare ingredient se va calcula separat. Atenţie la posibile efecte de potenţare sau sinergism.

Pentru *copii în vîrstă de doi ani sau mai mult* se foloseşte regula lui Clark:

$$\text{Doza pentru copil} = \frac{\text{greutatea (kg)}}{70} \cdot \text{doza adultului}$$

Această regulă nu ţine seama însă de stadiile de dezvoltare metabolică prin care trece copilul.

O metodă mai recentă pentru determinarea dozelor la copii are ca reper suprafaţa corporală. Aceasta e mai acceptabilă întrucît există o relaţie strînsă între suprafaţa corporală şi multe funcţii fiziologice, incluzînd producerea de căldură, volumul lichidului extracelular, volumul plasmatic, ritmul cardiac, viteza filtrării glomerulare, consumul de oxigen, necesarul de azot, necesarul în calorii, apă şi electroliţi, cît şi ca indice al activităţii metabolice. Dificultatea acestei metode o reprezintă determinarea directă a suprafeţei corporale. De aceea se recurge la diferite evaluări. Foarte răspîndită e metoda cu ajutorul nomogramei West, pe baza greutăţii şi înălţimii (fig. 7.19).

Scanned with OKEN Scanner

În calcule, se folosește regula:

$$\text{Doza copilului} = \text{doza adultului} \cdot \frac{\text{suprafața corporală a copilului}}{\text{suprafața corporală a adultului}} \quad (425)$$

Calculînd dozele după principiul suprafeței corporale și raportîndu-le apoi la greutatea copiilor pe kg/corp s-a observat că dozele pentru copii sînt mai mari decît dozele adulților de un anumit număr de ori, care se poate aproxima prin anumiți coeficienți sau factori (tabelul 7.17).

Tabelul 7.17

Coeficienții lui Leach și factorii de doză ai lui Harnack, pentru calcularea dozelor copiilor pe kg/corp, prin înmulțire cu doza adultului pe kg/corp (49—51)

Vîrsta	Coeficienții lui Leach	Vîrsta	Factorii de doză ai lui Harnack
0—1 an	2	0—1 an	1,8
1—7 ani	1,5	1—6 ani	1,6
12 ani	1,25	6—10 ani	1,4
		10—14 ani	1,2
adult	1	adult	1

În vederea calculării dozelor la copii ar fi bine să se țină seama și de toleranța diferită a acestora față de diferite grupe de substanțe medicamentoase. Astfel, copiii tolerează mult mai bine decît adulții barbituricele, simpatomimeticele, parasimpatomimeticele, parasimpatoliticele. Substanțe medicamentoase bine tolerate sînt antibioticele, sulfamidele, digitalicele, salicilații, hormonii tiroidieni. O toleranță similară cu a adulților o manifestă copiii față de analgezice, antipiretice, citostatice. Substanțe foarte puțin tolerate sînt opiaceele și derivații lor (52—53).

La calcularea dozelor pentru copii se pot folosi coeficienții din tab. 7.18, ca factori de corecție pentru doza pe kg/corp a copiilor, în funcție de toleranța acestora față de diferite substanțe medicamentoase. Acești coeficienți se înmulțesc cu doza copilului, calculată cu regula lui Clark (54).

O bună corelare există între suprafața corporală și doză sau spațiul lichidului extracelular și doză. Dozele recomandate pentru copii în acest caz sînt redate în tabelul 7.19 (56, 57).

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 7.18

Factorii de corecţie pentru calcularea dozelor la copii, în funcţie de toleranţa faţă de diferitele substanţe medicamentoase (49)

Vîrsta copilului	Factori de corecţie			
	Substanţe medicamentoase foarte bine tolerate	Substanţe medicamentoase bine tolerate	Substanţe medicamentoase tolerate la fel ca adulţii	Substanţe medicamentoase puţin tolerate
0—1 an	2,5	2	1	—
1—3 ani	2	1,5	1	0,5
3—7 ani	1,75	1,5	1	0,5
7—9 ani	1,5	1,25	1	0,75
9—12 ani	1,25	1,25	1	0,75
adult	1	1	1	1

Tabelul 7.19

Spaţiul lichidului extracelular (SLE), suprafaţa corporală şi doza recomandată pentru copii, în funcţie de vîrstă

Vîrsta (ani)	SLE (%)	Suprafaţa faţă de a adultului	Partea din doza adultului
2/12	2,0	2,0	1/6
6/12	1,8	1,8	1/5
1	1,6	1,6	1/4
3	1,4	1,6	1/3
7	1,4	1,4	1/2
12	1,2	1,2	2/3
adult	1,0	1,0	1

Nici cu ajutorul acestor metode, administrarea dozelor nu e perfectă căci doza trebuie ajustată în afară de toleranţă, de necesitatea şi progresul clinic al bolnavului; la noi-născuţi şi prematuri, doza trebuie individualizată; regulile nu ţin seama de sensibilitate (alergie, idiosincrazie); iar pentru unele substanţe medicamentoase e necesară o individualizare a dozei (morfină, pentobarbital, atropină, scopolamină etc.) Pentru nou-născut şi prematuri, experienţa medicului are o mare importanţă în regimul medicaţiei. Un exemplu în acest sens e redat în tabelul 7.20 (55).

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 7.20

Administrarea unor substanţe medicamentoase la nou născut, în primele săptămîni de viaţă (55)

Antibiotice

Penicilină G potasică
50.000 u./kg/24 ore; i.m. sau i.v. la 12 ore

Sulfat de canamicină
15 mg/kg/24 ore i.m. — la 12 ore

Meticilină
100—200 mg/kg/24 ore i.m. sau i.v.

Oxacilină
100—200 mg/kg/24 ore, i.m. sau p.o.

Polimixin B
1,5 mg/kg/24 ore, i.m. sau i.v., la 6 ore

Anticonvulsivante

Dilantin
5—8 mg/kg/24 ore, p.o., i.m., i.v. la nevoie cît e necesar

Fenobarbital
5—8 mg/kg/24 ore, p.o., i.m., la nevoie

Paraldehida
0,15 ml/kg/doză i.m. sau rectal. Se repetă la nevoie la 4—6 ore.

Gluconat de calciu (10%)
100 mg la 1 g diluat şi adm. i.v. încet, pînă scade ritmul cardiac

Diazepam
300—800 mcg/kg/24 ore, p.o., i.m., i.v. la nevoie

Sulfat de atropină
20 mcg/kg/doză, s.c.

Tampon

CO_3HNa (7,5%)
1—2 ml/kg, încet, i.v. Pentru perfuzie continuă i.v. se picură la 75 ml lichid total/kg/24 ore
pH 7,35—7,25 : 5 ml CO_3HNa/100 ml lichid
pH 7,25—7,15 : 10 ml CO_3HNa/100 ml lichid
pH 7,15 sau mai mic: 15 ml CO_3HNa/100 ml lichid

Digoxina

40 mcg/kg doză totală la digitalizare orală
30 mcg/kg doză totală de digitalizare i.m. sau i.v.
Menţinere: 1/4 din doza totală de digitalizare/zi la 12 ore

Diuretice

Acid etacrinic
500 mcg/kg/doză i.v. or i.m.

Hipoglicemice

Glucoză 50%
1 ml/kg/doză, i.v. încet

Glucagon
300 µg/kg/doză, i.v. ori i.m. (a nu se depăşi 1 mg)

Epinefrina (1 : 1000)
0,3 ml/kg/doză, i.v. ori i.m. (a nu se depăşi 1 mg)

ACTH
4 unităţi/kg/24 ore i.m. la 12 ore

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 7.20 (continuare)

Test miastenia gravis

Clorură edrofoniu
200 mcg/kg doză unică i.m. ori s.c. (a se avea atropină la îndemînă)

Antagonist narcotic

Clorh. nalorfină
100 mcg/kg/doză i.m. ori i.v. (doza inițială limită de 200 mcg.)

Fitonadionă

0,5—1,0 mg. i.v. ori i.m.

Stimulant

Cofeină benzoat de sodiu
8 mg/kg/doză sc. ori i.m.

În regimul de doze repetate la copii, utilizarea parametrilor farmacocinetici se va face ținînd seama de doza calculată pentru copil pe baza celor discutate mai sus.

BIBLIOGRAFIE

1. Gibaldi, M., Levy, G., J. Amer. Med. Assoc., *235*, 1864, 1976; ibid, *235*, 1897, 1976.
2. O'Reilly, W. J., Aust. J. Pharm., April 1974, 223—229; May 1974, 297—302.
3. Pla Delfina, J. M., A. del Pozo, O., *Manual de iniciacion à la biofarmacia, Farmacocinetica Aplicada*, Ed. Romargraf, Barcelona, 1974.
4. Schumacher, G., Am. J. Hosp. Pharm., *29*, 427, 1972.
5. Leucuța, S., *Orientarea clinică a farmaciei și contribuția sa la optimizarea terapiei medicamentoase*, Simpozionul „Responsabilitatea medicală", Cluj-Napoca, nov. 1977 (volumul lucrărilor, sub tipar).
6. Ritschel, W. A., Arzneim. Forsch., *25*, 1442, 1975; Pharm. Acta Helv., *49*, 77, 1974.
7. Leucuța, S., Pop, R., Kory, M., Toader, S., Böhm, B., Melian, E., Clujul medical, *51*, (4), 347—351, 1978.

7a. Leucuța, S., Pop. R., Fodoreanu, L., Sîrbu, A., Böhm, B., Farmacia, *28*, (3), 1980.

8. Perrier, C. V., Griessen, M., Pharm. Acta Helv., *49*, 217, 1974.
9. Pop, S., *Farmacodinamie generală*, IMF Cluj-Napoca, 1971.
10. Cuparencu, B., *Farmacologie pentru medici*, Ed. Dacia, Cluj-Napoca 1976.

Scanned with OKEN Scanner

11. Dobrescu, D., *Farmacodinamie generală*, Ed. didactică și pedagogică, București, 1977.
12. Stroescu, V., *Farmacologie clinică*, Ed. medicală, București, 1977.
13. Voicu, V., Olinescu, R., *Mecanisme enzimatice în farmacodinamie* (Cap. 1, *Aspecte de farmacocinetică*), Editura științifică și enciclopedică, București, 1977.
14. Tozer, T. N., J. Pharmacokinet. Biopharm., *2* (1) 13, 1974.
15. Wagner, J. G., J. Clin. Pharmacol., *7*, 84, 1976.
16. Wagner, J. G., Metzler, C. M., J. Pharm. Sci., *58*, 87, 1969.
17. Ritschel, W. A., în *Perspectives in Clinical Pharmacy*, Ed. Franke, D. E., Whitney, H. K. A. Jr. Drug Intell. Pub., Hamilton, Illinois, 1972.
18. Francke, E. K., Ritschel, W. A., Drug Intell. Clin. Pharm., *10*, 77, 1977.
19. Ritschel, W. A., Erni, W., Int. J. Clin. Pharmacol., *15*, 279, 1977.
20. Westlake, W. J., J. Pharm. Sci., *60*, 82, 1971.
21. Wagner, J. G., Med. Clin. N. Amer., *58*, 479, 1974.
22. Chow, M. S. S., Ronfeld, R. A., J. Clin. Pharmacol., May-June 1975, 405—418.
23. Van Rossum, J. M. V., Fleuren, H. L. J. M., Breimer, D. D., Yih, T. D., Vree, T. B., Ketelaars, H. G., Van Grinneken, C. A. M., Excerpta Medica Amsterdam, International Congress Series 359, 89—107, 1974.
24. Kutt, H., Penry, J. K., Arh. Neurol., *31*, 283, 1974.
25. Gibaldi, M., Perrier, D., *Pharmacokinetics*, Marcel Dekker Inc., New York, 1975.
26. O'Reilly, W. J., Aust. J. Pharm., July 1974, 451—455.
27. Dettli, L., Spring, P., Ryter, S., Acta Pharmacol., *29*, Suppl. 3, 211, 1971.
28. Dettli, L., Triangle, *14*, 117, 1975.
29. Mc Henry, M. C. et al., Ann. Int. Med., *74*, 192, 1971.
30. Dettly, L., Ohnhaus, E. E., Spring, P., Brit. J. Pharmacol., *4*, 373, 1972.
31. Perrier, D., Gibaldi, M., J. Clin. Pharmacol., *13*, 458, 1973.
32. Bennett, W. A., West. J. Med., *123*, 372, 1975.
33. Kunin, C. M., Hospital Pract., *7*, 141, 1972.
34. Jeliffe, R. W., Ann. Intern. Med., *69*, 703, 1968.
35. Mayersohn, M., Can. J. Hosp. Pharm., *24*, 215, 1971.
36. Schumacher, G. E., J. Clin. Pharmacol., *15*, 656, 1975; Amer. J. Hosp. Pharm., *30*, 824, 1973.
37. Cabana, B. E., Dittert, L. W., J. Pharmacokinet. Biopharm., *3*, 143, 1975.
38. Doluisio, J. T., et al., ibid., *1*, 213, 1973.
39. Reuning, R. H., Visconti, J. A., Amer. J. Pharm. Educ., aug. 1974, 365—380.
40. Bender, A. D., J. Amer. Ger. Soc., *22*, 296, 1974.
41a. Vestal, R. E., în Physiology and Cell Biology of Aging, Ed. A. Cherkin, Raven, N. Y., 1979.
42. O'Mally, K., Crooks, J., Duke, E., Stevenson, I. H., Brit. Med. J., *3*, 607 1971.

Scanned with OKEN Scanner

8. UNELE PROBLEME ALE CERCETĂRII ÎN FARMACOCINETICĂ

8.1. FARMACOCINETICA FIZIOLOGICĂ

În modelele farmacocinetice discutate în această lucrare, datele experimentale ale concentraţiilor medicamentoase din sînge sau în urină, în funcţie de timp, sînt corelate cu diferite constante farmacocinetice. Concentraţiile substanţei medicamentoase din sînge în timp depind de regimul de administrare al dozelor de medicament, solubilitatea în lipide a substanţei medicamentoase, viteza de metabolizare şi de excreţie, legarea de proteine şi de calea de administrare. Toţi aceşti factori au o influenţă variabilă, dar care este inclusă în constantele de viteză şi coeficienţii ecuaţiilor modelelor farmacocinetice.

Există unele substanţe medicamentoase cu indice terapeutic mic, a căror cinetică în sînge nu aduce însă o informaţie suficientă pentru o terapie adecvată. În schimb, cunoaşterea, spre exemplu, a cineticii digitalicelor în muşchiul cardiac sau a cineticii tiopentalului în creier, poate aduce o informaţie mult mai corespunzătoare pentru o terapie optimă decît cunoaşterea nivelelor medicamentoase în sînge. Dar modelele farmacocinetice convenţionale nu pot aduce o informaţie despre distribuţia substanţei medicamentoase în sînge, organe şi ţesuturi.

În literatură, există şi o abordare a unor modele farmacocinetice capabile să prevadă cinetica distribuţiei simultane a substanţei medicamentoase în sînge, organe şi ţesuturi de interes farmacologic (1—9). Astfel de modele au permis dezvoltarea cercetării pe direcţia unei farmacocinetici fiziologice. Aşa de exemplu, s-au folosit parametrii fiziologici ai unui adult şi un model cu patru compartimente : sînge, viscere, ţesut muscular şi ţesut adipos, pentru a simula datele cinetice experimentale ale distribuţiei tiopentalului în plasmă, ficat, muşchi şi ţesut adipos, la cîine. Există şi alte cercetări în care numărul compartimentelor este mult mai mare.

În folosirea modelelor farmacocinetice fiziologice există o problemă deosebit de dificilă : dificultatea sau imposibilitatea

Scanned with OKEN Scanner

obținerii unor date cinetice din diferite organe ale omului. Depășirea acestei dificultăți se pare că este posibilă datorită existenței unei similitudini în farmacocinetica la diferite specii animale. Existența unor similitudini în anatomia și fiziologia speciilor de mamifere („animal scale-up"), a unor procese fizice (fluxul sanguin, legarea tisulară, clearance-ul hepatic) sau chimice (reacțiile metabolice), fac posibilă utilizarea unor astfel de informații în modele farmacocinetice care să prevadă farmacocinetica în alte specii animale, inclusiv la om. Cercetările pe această direcție sînt încă într-un stadiu incipient de dezvoltare, dar oferă perspective promițătoare.

8.2. EFECTUL MODIFICĂRII UNOR STĂRI FIZIOLOGICE ASUPRA PARAMETRILOR FARMACOCINETICI

Valoarea constantelor farmacocinetice a unei substanțe medicamentoase depinde în principal de structura sa fizico-chimică, dar aceste constante pot suferi influența unor modificări a fiziologiei normale a organismului. Constantele farmacocinetice sînt constante biologice, nu în sens absolut. De aceea există variații în valoarea lor în funcție de diferiți factori (ca spre exemplu vîrsta, temperatura, stările de boală, modificările circadiene etc). Unul din cei mai importanți factori care pot influența farmacocinetica îl reprezintă modificările hemodinamice, datorită ponderii relativ mari a influenței fluxului sanguin asupra acesteia, cît și faptului că mulți din factorii amintiți anterior, influențează semnificativ fluxul sanguin în organism (10—17). Studierea acestor aspecte, cît și a consecințelor clinice ale modificărilor hemodinamice au implicații majore în modificarea posologiei sau a căii de administrare a medicamentului. În cercetarea viitoare se așteaptă elaborarea unor modele hemodinamice la om, care ar permite prevederea unor modificări în posologie dependent de modificările suferite de irigarea sanguină a organismului.

8.3. RELAȚIA STRUCTURĂ CHIMICĂ — PARAMETRI FARMACOCINETICI

Prin efectuarea unor modificări în structura moleculară a substanțelor medicamentoase poate fi influențată farmacocinetica lor. Prin aceasta se deschide calea spre îmbunătățirea

Scanned with OKEN Scanner

eficienței terapeutice a substanțelor medicamentoase, prin manipularea chimică a structurii lor în vederea conferirii unor parametri farmacocinetici convenabili. În acest scop, trebuie făcută diferențierea între două cerințe la fel de importante: păstrarea acțiunii biologice și realizarea proprietăților cinetice dorite.

Modificările în proprietățile farmacocinetice ale substanțelor medicamentoase se fac prin modificări structurale de care depind proprietățile lipofile și pK_a-ul acestora. Acest lucru se realizează în general prin: 1) sinteza unor derivați biologic reversibili, numiți precursori medicamentoși („pro drugs"), care îmbunătățesc unele proprietăți farmacocinetice ale substanței medicamentoase, eliberînd în organism compusul bioactiv (18,29—31), și 2) prin introducerea sau eliminarea unor grupări din molecula compusului bioactiv, influențînd prin aceasta viteza absorbției, legarea de proteine, viteza de metabolizare sau excreție etc (18—36). Studiul relației structură chimică-proprietăți farmacocinetice-acțiune biologică oferă perspective largi optimizării terapiei medicamentoase prin manipulări chimice. Întrucît în multe cazuri, variația în activitatea biologică a unei serii de congeneri este în primul rînd dată de diferențe în absorbție și distribuție, s-au făcut încercări de corelare cantitativă a acțiunii cu unele proprietăți ale compușilor bioactivi. S-au obținut bune corelații cantitative între datele referitoare la absorbție, și unele proprietăți fizico-chimice fundamentale, cum sînt coeficientul de repartiție, pK_a, dipolmomentul, sau caracterul lipofilic ideal ($\log P_0$).

Abordarea concretă a acestor aspecte este tratată într-o lucrare în pregătire la Editura Dacia (28).

O dezvoltare în viitor a cercetării în direcția modulării chimice, a proprietăților farmacocinetice a substanțelor medicamentoase, inclusiv a studiilor de corelare cantitativă în această direcție, va putea duce la raționalizarea sintezei unor derivați bioactivi cu proprietăți farmacocinetice optime. Prin aceasta se va îmbunătăți și terapia medicamentoasă.

8.4. MODIFICAREA PARAMETRILOR FARMACOCINETICI PRIN INTERACȚIUNI MEDICAMENTOASE

Interacțiunile medicamentoase sînt modificări ale naturii și intensității răspunsului terapeutic al unei substanțe medicamentoase, față de cea intenționată la prescrierea medicației

Scanned with OKEN Scanner

și care apar la administrarea concomitentă sau prealabilă a unui alt medicament (37—61).

Interacțiunile medicamentoase care determină fie o micșorare, fie o creștere a cantității de substanță medicamentoasă sau a metabolitului activ la locul acțiunii biologice aparțin interacțiunilor farmacocinetice, în timp ce altele, produse prin alte mecanisme sînt denumite și interacțiuni farmacodinamice (39). Interacțiunile farmacocinetice, care duc la micșorarea disponibilității la locul acțiunii biologice, pot fi determinate de diminuarea absorbției, creșterea metabolismului sau excreției renale sau inhibiției transportului substanței emdicamentoase la locul acțiunii. O creștere a disponibilității în biofază poate fi determinată de interacțiuni farmacocinetice ca: modificarea legării de proteine, inhibiția metabolismului, diminuarea excreției renale (40).

Interacțiunile farmacocinetice se realizează prin modificarea constantei vitezei de absorbție și a mărimii cantității de substanță medicamentoasă care ajunge la locul acțiunii. Mecanismele prin care se realizează aceste procese pot fi: modificarea volumului de distribuție a substanței (prin deplasarea de pe locurile de legare cu proteinele plasmatice); prin modificarea proceselor de biotransformare (inducție sau inhibiție enzimatică), rezultînd o modificare a $t_{1/2}$; prin modificarea mecanismelor de transport în și din diferite compartimente, avînd drept consecință schimbarea distribuției (în special în cazul excreției urinare) și deci a $t_{1/2}$.

Înțelegerea mecanismelor de creștere sau micșorare a disponibilității substanțelor medicamentoase în organism la nivelul receptorilor, ca urmare a interacțiunilor farmacocinetice, permite evitarea unor fenomene nedorite și luarea de măsuri eficiente atunci cînd apar urmări neașteptate, ducînd astfel la optimizarea farmacoterapiei. Cercetarea interacțiunilor farmacocinetice va permite o asociere rațională a substanțelor medicamentoase și a posologiei acestora pentru evitarea reacțiilor adverse și evitarea celor cu consecințe clinice serioase.

8.5. FARMACOGENETICA

Constantele farmacocinetice proprii diferitelor modele farmacocinetice trebuie privite ca rezultanta netă a diferitelor procese fiziologice care operează asupra evoluției substanței medicamentoase în organism. Erorile în stabilirea valorii lor

Scanned with OKEN Scanner

variază cu concentrațiile obținute, cu erorile analitice implicate, cu metodele de obținere a datelor. Există însă și o variație intraindividuală în estimarea parametrilor farmacocinetici, precum și o variație între indivizi. În ceea ce privesc variațiile de la individ la individ, acestea pot fi determinate genetic. Cercetarea variațiilor ereditare cu importanță clinică în răspunsul la medicamente reprezintă obiectul de studiu al farmacogeneticii.

Variațiile printre indivizi a valorii constantelor farmacocinetice față de cele stabilite într-o populație normală, aduc modificări ale concentrațiilor plasmatice medicamentoase și, în consecință, și a intensității răspunsului biologic.

Astăzi cînd tendința în realizarea unor compuși bioactivi noi o constituie substanțele cu indice terapeutic mic, o schimbare relativ mică în posologie poate modifica o situație terapeutică dorită, într-una periculoasă, toxică. Or, stabilirea unui regim de administrare a medicamentelor fără a ține seama de diferențele individuale în viteza de eliminare a substanțelor medicamentoase contribuie la incidența mare a efectelor adverse la medicamente. Astăzi se recunoaște, în general, faptul că o cauză majoră a diferențelor individuale marcate în vitezele de eliminare a substanțelor medicamentoase este genetică. Modificările în răspuns pot fi monofactoriale, determinate de o singură genă, sau multifactoriale, controlate de un grup de gene (62—67). În afara unor răspunsuri aberante la medicamente, cunoscute ca fiind determinate genetic, s-a constatat că și parametrii farmacocinetici legați de concentrațiile medicamentoase sanguine, ca $t_{1/2}$, V_d, $\bar{C}$, K_{el}, sînt sub un control genetic.

Deși cercetările farmacogenetice privitoare la influența factorilor ereditari asupra parametrilor farmacocinetici sînt încă la începutul lor, se pot face deja unele prevederi a consecințelor practice, clinice. Datorită existenței unui control genetic asupra $t_{1/2}$ al multora din cele mai obișnuite substanțe medicamentoase, este posibilă o variație în viteza de eliminare între diferiți indivizi, deci nu trebuie administrată aceeași doză tuturor subiecților. În cazuri deosebite este necesară stabilirea parametrilor farmacocinetici ai substanței medicamentoase la pacientul în cauză pentru o corectă stabilire a posologiei.

Datorită diferențelor între parametrii farmacocinetici ai unor substanțe medicamentoase determinate de factori ereditari, este necesară și o reanaliză a utilității și mai ales a interpretării valorilor concentrațiilor medicamentoase în sînge sau în alte lichide biologice. Așa după cum s-a arătat, există deja date

Scanned with OKEN Scanner

numeroase care precizează domenul concentrațiilor terapeutice pentru diferite substanțe medicamentoase. Trebuie subliniat însă faptul că utilitatea acestor date este maximă atunci cînd ele sînt folosite în contextul stării clinice a pacientului în cauză, putînd altfel fi de valoare limitată sau chiar să conducă la evaluări eronate.

Raportate la numeroșii factori de mediu, în măsură să modifice farmacocinetica unei substanțe medicamentoase, controlată genetic, determinările concentrațiilor medicamentoase plasmatice permit individualizarea regimurilor de administrare a medicamentelor și cresc eficiența și siguranța farmacoterapiei.

BIBLIOGRAFIE

1. Dedrick, R. L., J. Dyn. Syst., Measur. Contr., Sept., 1973, 255.
2. Gilette, J. R., în *Handbook of Experimental Pharmacology*, (Ed. O. Eichler, A. Farah, H. Herken, A. D. Welch), New Series, vol. XXVIII/3, 1975.
3. Reinberg, A., Chronobiologia, *3* (2) 151—166, 1975.
4. Ballard, B. E., J. Pharm. Sci., *63*, 1345, 1974.
5. Benovitz, N. L., Meister, W., Clin. Pharmacokin, *1*, 389, 1976.
6. Benet, L.Z., *The effect of disease states on drug pharmacokinetics*, APhA, Washington, 1977.
7. Dedrik, R. L., J. Pharmacokinet. Biopharm., *1* (5) 435, 1973.
8. Bischoff, K. B., Dedrick, R. L., J. Pharm Sci, *57*, 1346, 1968.
9. Chen, C. N., Andrade, J. D., J. Pharm. Sci, *65*, 717, 1976.
10. Rowland, M., Triangle, *14*, 109, 1975.
11. Wilkinson, G. R., Ann. Rev. Pharmacol., *15*, 11, 1975.
12. Wilkinson, G. R., Schenker S., Drug Metab. Rev., *4*, 139, 1975.
13. Rowland, M., J. Pharm. Sci., *61*, 70, 1972.
14. Rowland, M., Eur. J. Pharmacol., *17*, 352, 1972.
15. Strandell, T. et al., Acta med. scand., *191*, 139, 1972.
16. Rowland, M., Benet, L. Z., Graham, G. G., J. Pharmacokinet. Biopharm. *1*, 123, 1973.
17. Benowitz, N., Forsyth, R. P., Melmon, Kl., Roland, M., Clin. Pharmacol. Ter., *16*, 87, 1974.
18. Notari, R. E., J. Pharm. Sci., *62*, 865, 1973; Pharm. Weekbl., *110*, 577, 1975.
19. Seydel, J. K., J. Pharmacol. Clin., nr. 2, 39, 1972, (Suppl. J. Eur. Toxicol. *5* (5) 1972).
20. Ariëns, E. J., Chimia, *26*, 355, 1972.
21. Ariëns, E. J., Clin. Pharmacol. Ther., *16*, 155, 1974.

Scanned with OKEN Scanner

22. Ariëns, E. J., Il Farmaco, *1*, 1, 1969.
23. Breiner, D. D., Pharm. Weekblad, *108*, 661, 1973.
24. Lien, E. J., în *Drug Design* (Ed. E. J. Ariëns), vol. V, cap. 3., Acad. Press Inc, New York-London, 1975.
25. Hansch, C., Anderson, S. M., J. Med. Chem., *10*, 745, 1967.
26. Simiti, I., Schwartz, I., *Structură chimică, activitate biologică*, Ed. Dacia, Cluj-Napoca, 1974.
27. Lupuţiu, G., *Criterii de prospectare a medicamentului*, Litografia IMF, Cluj-Napoca, 1977.
28. Danciu, F., Kory, M., Lupuţiu, G., *Structură chimică, biodisponibilitate*, (în pregătire, Ed. Dacia).
29. Sinkula, A. A., Yalkovsky, S. H., J. Pharm. Sci., *64*, 181, 1975.
30. Roche, E. B., *Design of biopharmaceutical properties through prodrugs and analogs*, APhA, Washington, 1977.
31. Casadio, S., Cousse, H., Favier, F., Boucherle, A., Il Farmaco, Ed. Prat., *32*, 375, 1977.
32. Ariëns, E. J., Simonis, A. M., *Topics in Current Chemistry*, vol. 52, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1974.
33. Daehne, v. W., Frederiksen, E., Gundersen, E., Lund, F., et al., J. Med. Chem., *13*, 607, 1970.
34. Humbert, G., Leroy, A., Rev. prat., *27* (43) 2817, 1977.
35. Kunin, C. M., *Detection, prevention and management of urinary tract infections*, Lea-Febiger, 1972.
36. Fujita, T., Iwasa, J., Hansch, C., J. Amer. Chem. Soc., *86*, 5175, 1964.
37. Hartshorn, E. A., Drug. Intell. Clin. Pharm., *4*, 173, 1970.
38. Davis, T. Q., Aviat. Space Environm. Med., *46*, 119, 1975.
39. Nies, A. S., Med. Clin. North Amer., *58*, 965, 1974.
40. Leucuţa, S., Practica farmaceutică, *3*, 29, 1976.
41. Bedeleanu, D., Kory M., *Metabolismul medicamentelor*, Ed. Dacia, Cluj-Napoca, 1976.
42. Voicu, V., Olinescu, R., *Mecanisme enzimatice în farmacodinamie*, Ed. ştiinţifică, enciclopedică, Bucureşti, 1977.
43. Pop, S., Cuparencu, B., Tereza Bârzu, Kory, M., Safta, L., *Receptorii farmacologici*, Ed. Dacia, Cluj-Napoca, 1977.
44. Dobrescu, D., Cristea, E., Cicott, A., Coeugniet, E., *Asocierea medicamentelor. Incompatibilităţi farmacodinamice*, Ed. medicală, Bucureşti, 1970.
45. Viars, P. Seebacher, J., *Les interférences médicamenteuses*, Librairie Arnette, Paris, 1973.
46. * * * *Evaluations of Drug Interactions*, 2nd ed., American Pharmaceutical Association, Washington, 1976.
47. D'Arcy, F. F., Sartr. Farm. Tid., 7, 109, 1975.
48. Lamy, P. P., Hosp. Formul. Manage., febr.-apr., 1975.
49. Moser, R. H., în *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Pub. Co., Ed. 14, Easton, Pennsylvania, 1970.

Scanned with OKEN Scanner

50. Miller, R., S. Afr. Pharm. J., *40*, 5—8, 37—8, 121—4, 165—7, 234—6; 1973.
51. Le Blanc, P. P., Vie méd. Can. fr., *3*, 502, mai 1974.
52. Di Paolo, N., Omnia Med. Terap., 1—84, 1973.
53. Blanchard, J., Can, J. Pharm. Sci., aug-sept. 1973.
54. Grecu, S., Curea, E., Practica farmaceutică, *2*, *3*, 1977.
55. Mitchard, M., Acta. Pharm. Suec., *11*, 643, 1974.
56. Tillement, J. P., J. Pharmacol. Clin., *1*, 7, 1974.
57. Gennaro, A. R., Guttman, D. E., în *Remington's Pharmaceutical Sciences*, ed. 14, Mack Pub. Co., Easton, Pennsilvania, 1970.
58. Jusko, W. J., Gretch, M., Drug Metab. Rev., *5* (1) 43—140, 1976.
59. Dimitrov, N. V., Nodine, J. H., *Drugs and Hematologic Reactions*, Grune-Stratton Inc, 1974.
60. Feldman, S., Med. Clin. North. Amer., *58*, 917, 1974.
61. Gilette, J. R., Drug Inform. J., Jan/June, *72*, 109, 1972.
62. Vesell, E. S., New Engl. J. Med., 287, 904, 1972.
63. Burns, J. J., Rose, R. K., Chenkin, T., Goldman, A., Schlert, A., Brodie, B. B., J. Pharmacol. Expt. Therap., *109*, 446, 1953.
64. Brodie, B. B., Weiner, M., Burns, J. J., Simson, G., Yale, E. K., ibid., *106*, 453, 1952.
65. Vesell, E. S., J. Pharmacokinet. Biopharm, *1* (6), 521, 1973.
66. Osborne, R. H., De George, F. V., *An Evaluation and application of the twin study method*, Harvard University Press, Cambridge, Massachusetts, 1959 (cit. 65).
67. Vesell, E. S., Med. Clin. N. Amer., *58*, (5)/951, 1974.

Scanned with OKEN Scanner

APENDIX 1

REGRESIA LINIARĂ

În vederea obținerii diferiților parametri farmacocinetici se tinde să se aducă ecuațiile stabilite anterior sub forma ecuației unei linii drepte:

$$y_i = a + bx_i \tag{A.1}$$

ecuație simplă căreia i se pot determina coeficienții. De cele mai multe ori însă, valorile experimentale nu se așează toate pe o dreptă, ci ele au o împrăștiere oarecare: d_i. Această împrăștiere, notată d_i, reprezintă diferența dintre valoarea reală și cea obținută experimental:

$$d_i = y_i - \tilde{y}_i\,; \text{ (fig. A—1)} \tag{A.2}$$

Pentru a afla dreapta pe care se găsesc valorile reale ale variabilei y trebuie să căutăm ca toate aceste diferențe să fie

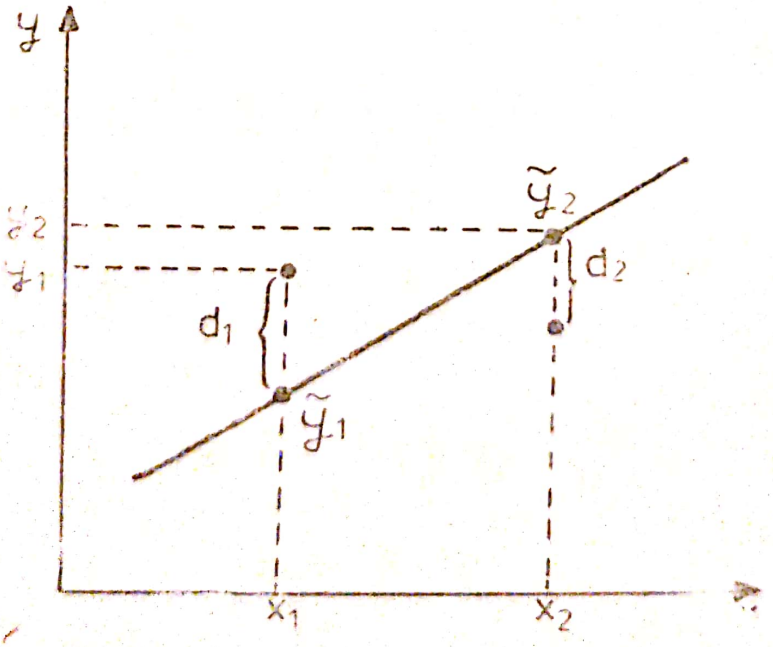


Fig. A.1. Evaluarea grafică a abaterii datelor experimentale față de dreapta de regresie.

Scanned with OKEN Scanner

minime. Pentru a evita dificultatea ce apare datorită existenței semnelor opuse ($d_1 < 0$; $d_2 > 0$) vom încerca să minimizăm suma pătratelor abaterilor:

$$\sum_{i=1}^{n} d_i^2 = \sum_{i=1}^{n} (y_i - \bar{y}_i)^2 \tag{A.3}$$

Valorile reale fiind puncte ale dreptei, se poate scrie ecuația:

$$\bar{y}_i = a + bx_i \tag{A.4}$$

deci

$$S = \sum_{i=1}^{n} d_i^2 = \sum_{i=1}^{n} (y_i - a - bx_i)^2 \tag{A.5}$$

Dacă S trebuie să fie minim, atunci derivatele parțiale de ordinul întîi ale lui S în raport cu a și b trebuie să fie egale cu zero. Deci

$$\begin{aligned} \frac{\partial S}{\partial a} &= \sum_{i=1}^{n} 2(y_i - a - bx_i)(-1) = 0 \\ \frac{\partial S}{\partial a} &= \sum_{i=1}^{n} 2(y_i - a - bx)(-x_i) = 0 \end{aligned} \tag{A.6}$$

Ordonînd termenii obținem ecuațiile:

$$\begin{aligned} n \cdot a + (\Sigma x_i)b &= \Sigma y_i \\ (\Sigma x_i)a + (\Sigma x_i^2)b &= \Sigma x_i y_i \end{aligned} \tag{A.7}$$

Acesta este un sistem de ecuații liniare cu două necunoscute, a și b, care prin rezolvare dă:

$$\begin{aligned} a &= \frac{\Sigma y_i \Sigma x_i^2 - \Sigma x_i \Sigma x_i y_i}{n\Sigma x_i^2 - (\Sigma x_i)^2} \\ b &= \frac{n\Sigma x_i y_i - \Sigma x_i \Sigma y_i}{n\Sigma x_i^2 - (\Sigma x_i)^2} \end{aligned} \tag{A.8}$$

În studiile farmacocinetice de obicei

$$x_i = t_i \text{ (timp)}$$

$$y_i = \log C_i \text{ (logaritmul concentrației)}$$

Scanned with OKEN Scanner

Deci

$$a = \frac{\Sigma(\log C_i)\,\Sigma t_i^2 - \Sigma t_i\,\Sigma t_i(\log C_i)}{n\,\Sigma t_i^2 - (\Sigma t_i)^2}$$

$$b = \frac{n\,\Sigma t_i(\log C_i) - \Sigma t_i\,\Sigma \log C_i}{n\,\Sigma t_i^2 - (\Sigma t_i)^2} \qquad \text{(A.9)}$$

unde n este numărul de puncte experimentale.

O verificare a potrivirii dintre datele experimentale și dreapta astfel calculată se poate face calculînd coeficientul de corelare:

$$R = \frac{\sum_{i=1}^{n} (\tilde{y}_i - \bar{y})^2}{\sum_{i=1}^{n} (y_i - \bar{y})^2} \qquad \text{(A.10)}$$

unde y_i = valorile experimentale; $\bar{y}$ = media valorilor experimentale; $\tilde{y}_i$ = valorile calculate cu ecuația de regresie.

În experimente biologice este necesar ca $R > 0{,}95$ pentru a putea avea încredere în parametrii calculați. Desigur, pe lîngă R se pot calcula și alți parametri statistici caracteristici diferitelor teste de semnificație.

Scanned with OKEN Scanner

APENDIX 2

CALCULAREA ARIEI DE SUB CURBĂ

Calcularea ariei de sub curba concentrațiilor plasmatice în funcție de timp este necesară deseori în studiile de farmacocinetică. Această arie se poate calcula folosind o formulă de integrare. Cu ajutorul ei se aproximează valoarea acestei arii. Una din aceste formule este metoda trapezelor. Denumirea derivă din faptul că se împarte aria de sub curbă într-un număr finit de trapeze (fig. A.1)

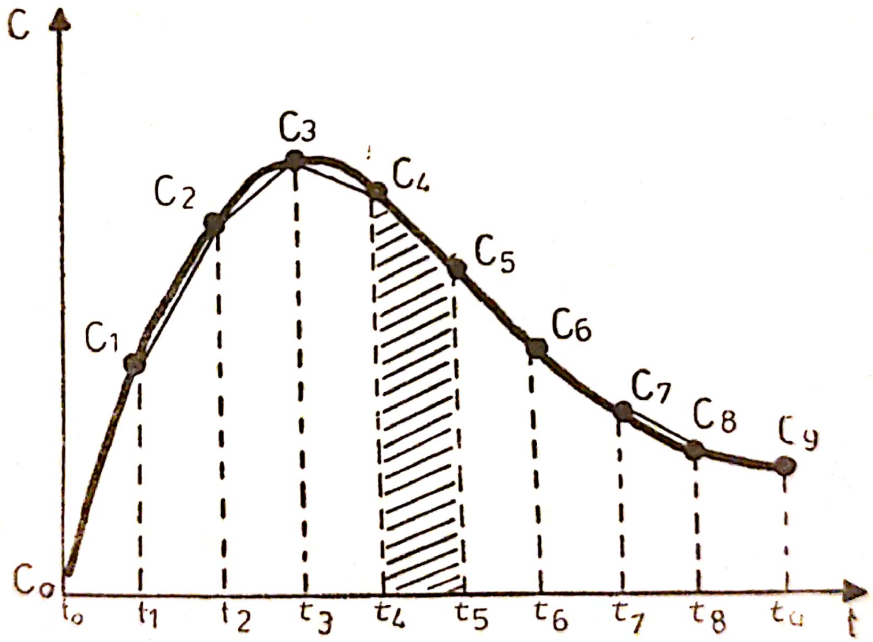


Fig. A.1. Aproximarea ariei de sub curbă printr-un număr finit de trapeze.

Deci aria de sub curbă între niște limite oarecare $(t_4 ; t_5)$ va fi aproximativ egală cu aria trapezului $t_4C_4C_5t_5$:

$$\int_{t_4}^{t_5} C \cdot dt = \frac{t_5 - t_4}{2}(C_4 + C_5) \qquad (A.1)$$

Scanned with OKEN Scanner

sau pentru un interval mai mare $(0, t_8)$ va fi suma ariilor tuturor trapezelor trasate:

$$\int_0^{t_8} C \cdot \mathrm{d}t = \sum_{i=0}^{8} \frac{t_{i+1} - t_i}{2} (C_i + C_{i+1}) \qquad \text{(A.2)}$$

sau în cazul general:

$$\int_0^{t_n} C \cdot \mathrm{d}t = \sum_{i=0}^{n-1} \frac{t_{i+1} - t_i}{2} (C_i + C_{i+1}) \qquad \text{(A.3)}$$

unde n = numărul trapezelor în care putem împărți aria de sub curbă.

Relația (A.3) poate fi dezvoltată:

$$\int_0^{t_n} C \cdot dt = \frac{t_1 - t_0}{2} (C_0 + C_1) + \qquad \text{(A.4)}$$

$$+ \frac{t_2 - t_1}{2} (C_1 + C_2) + \ldots + \frac{t_n - t_{n-1}}{2} (C_{n-1} + C_n)$$

Sau dacă intervalul de timp dintre prelevarea probelor este același

$$t_1 - t_0 = t_2 - t_1 = \ldots = t_n - t_{n-1} = \Delta t$$

relația (A.4) devine:

$$\int_0^{t_n} C \cdot \mathrm{d}t = \frac{\Delta t}{2} (C_0 + 2C_1 + 2C_2 + \ldots + 2C_{n-1} + C_n) \qquad \text{(A.5)}$$

Pentru a afla în întregime aria pînă la $t = \infty$ trebuie să adăugăm și aria de sub curbă din intervalul $t = t_n$ pînă la $t = \infty$.

$$\int_0^{\infty} C \cdot \mathrm{d}t = \int_0^{t_n} C \cdot \mathrm{d}t + \int_{t_n}^{t=\infty} C \cdot \mathrm{d}t \qquad \text{(A.6)}$$

Scanned with OKEN Scanner

Valoarea integralei $\int_{t_n}^{\infty} C \cdot dt$ se află pe baza faptului că pe această porțiune a curbei singurul proces existent este cel de eliminare, asemănător cu situația administrării i.v. în modelul monocompartimentat.
Deci

$$\int_0^{\infty} C \cdot dt = \int_0^{\infty} (C_0 \cdot e^{-k_{el} \cdot t}) \cdot dt \qquad (A.7)$$

care după efectuarea integrării devine:

$$\int_0^{\infty} C \cdot dt = -\frac{C_0}{k_{el}} \cdot e^{-k_{el} \cdot t} \Big|_0^{\infty} = \frac{C_0}{k_{el}} \qquad (A.8)$$

În cazul nostru

$$\int_{t_n}^{\infty} C \cdot dt = \frac{C_n}{k_{el}} \qquad (A.9)$$

Deci relația (A.6) va deveni:

$$\int_0^{\infty} C \cdot dt = \sum_{i=0}^{n-1} \frac{t_{i+1} - t_i}{2} (C_i + C_{i+1}) + \frac{C_n}{k_{el}} \qquad (A.10)$$

Scanned with OKEN Scanner

APENDIX 3

METODE GENERALE DE REZOLVARE A ECUAȚIILOR FARMACOCINETICE*

Considerăm cazul cel mai general al unui model „*n* compartimentat" cu legături între toate compartimentele. Ipoteza că volumul transferului de substanță din compartimentul „*i*" în compartimentul „*j*" este proporțional cu concentrația acesteia în compartimentul „*i*", ipoteză ce constituie un postulat fundamental al analizei compartimentale implică direct că evoluția concentrațiilor unei substanțe în cele *n* compartimente este descrisă de sistemul de ecuații diferențiale liniare:

$$\frac{dC_1}{dt} = -(\alpha_{12} + \alpha_{13} + \ldots + \alpha_{1n} + \alpha_{10})C_1 + \alpha_{21}C_2 + \alpha_{31}C_3 + \ldots + \alpha_{n1}C_n$$

$$\frac{dC_2}{dt} = \alpha_{12}C_1 - (\alpha_{21} + \ldots + \alpha_{2n} + \alpha_{20})C_2 + \alpha_{32}C_3 + \ldots + \alpha_{n2}C_n$$

$$\vdots \qquad (A.1)$$

$$\frac{dC_n}{dt} = \alpha_{1n}C_1 + \alpha_{2n}C_2 + \ldots + \alpha_{n-1,n}C_{n-1} - (\alpha_{n1} + \alpha_{n2} + \ldots + \alpha_{n,n-1} + \alpha_{n0})C_n$$

Notînd $C = (C_1, C_2, \ldots, C_n)$, $K_{ii} = -\sum_{j=0}^{n} \alpha_{ij}$, $K_{ij} = \alpha_{ji}$, (1) (A.1) se va scrie:

$$\frac{dC}{dt} = K \cdot C \qquad (A.1')$$

---

* Redactat de dr. farm. C. Mircioiu, București

Scanned with OKEN Scanner

Dezvoltînd apoi în serie MacLaurin pe $C(t)$, avem:

$$C = C(0) + \frac{dC}{dt}\frac{t}{1!} + \frac{d^2C}{dt^2}\frac{t^2}{2!} + \ldots + \frac{d^nC}{dt^n}\frac{t^n}{n!} + \ldots \qquad (A.2)$$

și, ținînd cont de (A.1'), se obține:

$$\frac{dC}{dt} = K \cdot C, \quad \frac{d^2C}{dt^2} = K\frac{dC}{dt} = K^2 \cdot C, \quad \ldots, \quad \frac{d^nC}{dt^n} = K^n \cdot C$$

și deci

$$C = C_0 + tKC_0 + \frac{t^2}{2!}K^2C_0 + \ldots = C_0 \cdot e^{K \cdot t} \qquad (A.3$$

Formula (A.3) reprezintă soluția sistemului (A.1) și se poate folosi pentru calculul evoluției concentrației în diferite compartimente atunci cînd se cunosc constantele de transfer (1).

În cazul în care administrarea nu se reduce numai la momentul inițial, ci urmează o lege continuă în timp — $f(t)$, soluția (A.3) se înlocuiește conform literaturii (2) cu:

$$C(t) = C_0 \cdot e^{k(t-t_0)} + \int_{t_0}^{t} e^{k(x-t)} f(x)dx$$

În literatura farmacocinetică (3—5), pentru rezolvarea sistemului (A.1), în cazul $n = 2$ sau $n = 3$ se recurge la aplicarea transformatei Laplace:

$$L(f(t)) = \int_0^{\infty} e^{-st} f(t)dt = G(s)$$

Integrînd prin părți se deduce imediat

$$L(f'(t)) = \int_0^{\infty} f'(t)e^{-st}dt = sL(f(t)) - f(0)$$

și deci aplicînd transformata Laplace lui (A.1') acesta se transformă într-un sistem liniar:

$$sL(C) - C_0 = kL(C) \qquad (A.4)$$

Scanned with OKEN Scanner

Dezvoltat, dacă luăm $C_0 = (c_0, 0, \ldots, 0)$ și notăm $L(C)=c$, acest sistem se scrie:

$$\begin{aligned}
&(s + k_{11})\tilde{c}_1 + \sum k_{1j}\tilde{c}_j = c_0 \\
&k_{21}\tilde{c}_1 + (s + k_{22})\tilde{c}_0 + k_{23}\tilde{c}_3 + \ldots + k_{2n}\tilde{c}_n = 0 \\
&\vdots \\
&k_{n1}\tilde{c}_1 + k_{n2}\,\tilde{c}_2 + \ldots + k_{n,n-1}\tilde{c}_{n-1} + (s + k_{nn})\,\tilde{c}_n = 0
\end{aligned} \qquad (A.4')$$

Soluțiile acestui sistem, aplicînd regula lui Cramer, sînt:

$$\frac{\tilde{c}_i}{c_0} = (-1)^{i+1}\frac{\Delta i}{\Delta}$$

unde Δ este determinantul sistemului (A.4') iar Δ_i determinantul obținut prin înlocuirea în Δ a coloanei i cu coloana termenilor liberi $(1, 0, \ldots, 0)$. Se aplică apoi transformata Laplace inversă și se obțin concentrațiile în cele n compartimente.

Operația posibilă în cazul a 2 și 3 compartimente este destul de complicată chiar și în aceste cazuri.

O soluție de o formă mai generală o oferă L. Pipes (6): Înlocuind sistemul (A.1') cu un sistem matricial

$$\frac{dP}{dt} = k \cdot P \qquad (A.1'')$$

unde P este o matrice pătrată de dimensiune n, aplicînd transformata Laplace și considerînd $P(0) = I$ (I = matricea unitate):

$$L\left(\frac{dP}{dt}\right) = sL(P) - P(0) = sL(P) - I$$

și deci

$$\begin{aligned}
sL(P) - I &= kL(P) \\
(sI - k)L(P) &= I \\
L(P) &= (sI - k)^{-1}
\end{aligned}$$

Ca urmare $P = (sI - k)^{-1}$.

Scanned with OKEN Scanner

Dezvoltînd în serie $(sI - k)^{-1}$ şi aplicînd L^{-1} se obţine un rezultat asemănător cu (A.3) : $P = e^{At}$.
Considerînd toate valorile proprii distincte $\mu_1, \ldots, \mu_n$ se arată că

$$P(t) = U_1 e^{\mu_1 t} + U_2 e^{\mu_2 t} + \ldots + U_n e^{\mu_n t} = e^{At} \qquad (A.5)$$

unde U_i sînt matricile Sylvester ale lui k:

$$U_i = \frac{adj\,(\mu_i I - k)}{det\,(\mu_i I - k)}$$

P reprezintă apoi un sistem fundamental de soluţii pentru sistemul (A.3). Problema principală rămîne determinarea valorilor proprii ale matricii P.

Dincolo de o eleganţă a tratării problemei, avantajul acestei metode rezidă în neutilizarea transformatei Laplace, ajungîndu-se la aceleaşi rezultate direct prin metode elementare de algebră liniară (7, 8).

Vom considera, ca o ilustrare practică în acest sens, un sistem bicompartimentat închis :

$$\frac{dc_1}{dt} = -k_1 c_1 + k_2 c_2$$

$$\frac{dc_2}{dt} = k_1 c_1 - k_2 c_2$$

sau, în notaţie vectorială $dc/dt = kc$. Asociem sistemului ecuaţia matriceală :

$$\frac{dc}{dt} = k^T \cdot c = \begin{pmatrix} -k_1 & k_1 \\ k_2 & -k_2 \end{pmatrix} c$$

Rădăcinile ecuaţiei caracteristice : $det(k - sI) = 0$, sînt : $s=0$, $s = -(k_1 + k_2)$. Un sistem fundamental de soluţii va fi :

$$c = \begin{pmatrix} e^{\circ} & 0 \\ 0 & e^{-(k_1+k_2)t} \end{pmatrix} S$$

S determinat din ecuaţia matricială :

$$\begin{pmatrix} a & b \\ c & d \end{pmatrix} \begin{pmatrix} -k_1 & k_1 \\ k_2 & -k_2 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 0 & 0 \\ 0 & -(k_1+k_2) \end{pmatrix} \begin{pmatrix} a & b \\ c & d \end{pmatrix}$$

$$-k_1 a + k_2 b = 0$$

$$-k_1 c + k_2 d = -(k_1 + k_2) c$$

Scanned with OKEN Scanner

cu soluția particulară:

$$a = 1\,;\; b = \frac{k_1}{k_2}$$

$$c = 1\,;\; d = -1$$

Înlocuind pe S avem deci:

$$c = \begin{pmatrix} 1 & 0 \\ 0 & e^{-(k_1+k_2)t} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} 1 & k_1/k_2 \\ 1 & -1 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 1 & k_1/k_2 \\ e^{-(k_1+k_2)t} & -e^{-(k_1+k_2)t} \end{pmatrix}$$

Soluția generală va fi o combinație liniară între liniile sistemului fundamental de soluții:

$$c_g = \alpha_1 \begin{pmatrix} 1 \\ k_1/k_2 \end{pmatrix} + \alpha_2 \begin{pmatrix} e^{-(k_1+k_2)t} \\ -e^{-(k_1+k_2)t} \end{pmatrix}$$

Din condițiile inițiale $C_1(0) = C_0$ și $C_2(0) = 0$ putem determina pe α_1 și α_2:

$$C_0 = \alpha_1 + \alpha_2 \cdot e^{-(k_1+k_2)0} = \alpha_1 + \alpha_2$$

$$0 = \alpha_1 \frac{k_1}{k_2} - \alpha_2 \cdot e^{-(k_1+k_2)0} = \alpha_1 \frac{k_1}{k_2} - \alpha_2$$

Avem imediat $\alpha_1 = C_0 \dfrac{k_2}{k_1 + k_2}$ și $\alpha_2 = C_0 \dfrac{k_1}{k_1 + k_2}$ și deci:

$$C_1(t) = C_0 \left(\frac{k_2}{k_1 + k_2} + \frac{k_1}{k_1 + k_2} \cdot e^{-(k_1+k_2)t} \right)$$

$$C_2(t) = C_0 \left(\frac{k_1}{k_1 + k_2} \right) (1 - e^{-(k_1+k_2)t})$$

BIBLIOGRAFIE

1. Mircioiu C., Al doilea Simpozion de informatică medicală, Olănești, 1979.
2. de exemplu: Gantmaher, Teoria Matriți, Izd. Nauka, Moscova, 1966.
3. Gibaldi, M., Perrier, D., Pharmacokinetics, M. Dekker Inc., New York, 1975.
4. Rescigno, A., Segre, G., *La cinetica dei farmaci e dei traccianti radioattivi*, Boringjiere, Torino, 1961.
5. Wagner, J. G., *Biopharmacy and Relevant Pharmacokinetics*, Drug Intell. Pub., Hamilton, Illinois, 1971.
6. Pipes, L., J. Franklin Inst., *285*, (6), 436, 1968.
7. Matveev, N. M., *Diferențialnie uravnenia*, Izd. Leningradscovo Univ, 1963.
8. Rogai, E., *Exerciții și probleme de ecuații diferențiale și integrale*, Ed. Tehnică, București, 1965.

Scanned with OKEN Scanner

Redactor: FELICIA TEODOR
Tehnoredactor: CONSTANTIN RUSU

Apărut: 1981. Bun de tipar: 05.10.1981. Comanda nr.: 2001.
Coli de tipar: 16,5. Hîrtia: ofset A 100 g/m². Format: 61×86/16.

Tiparul executat sub comanda nr. 109/1981.
la Întreprinderea Poligrafică Cluj, Municipiul Cluj-Napoca
B-dul Lenin nr. 146.
Republica Socialistă România

Scanned with OKEN Scanner

BIBLIOTECA FARMACISTULUI

Scanned with OKEN Scanner